



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**REGENERAÇÃO ÓSSEA EM MEDICINA DENTÁRIA – ESTADO
DA ARTE**

Trabalho submetido por
Maria Inês Pereira Rodrigues de Carvalho Machado
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**REGENERAÇÃO ÓSSEA EM MEDICINA DENTÁRIA – ESTADO
DA ARTE**

Trabalho submetido por
Maria Inês Pereira Rodrigues de Carvalho Machado
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Abecasis

junho de 2019

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, o Prof. Doutor Pedro Abecasis, por ter aceitado orientar-me no meu projeto de curso, por todo o apoio, por toda a simpatia com que sempre me recebeu e ajudou, pelos ensinamentos e pela constante disponibilidade. Obrigada por tudo.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, por ser a casa, que durante 5 anos me acolheu e me ensinou a profissão que quero exercer e que me permitiu aprender com brilhantes docentes que fizeram a médica dentista que serei no futuro.

A todos os professores, que com a sua experiência, conhecimento, simpatia e compreensão me permitiram evoluir como profissional e como pessoa.

Aos meus pais, Paula e João, por todo o apoio e carinho. Por me permitirem viver toda esta experiência. Por depositarem em mim a confiança que precisava. Por me incentivarem a alcançar mais e que me ampararem quando precisei.

À minha melhor amiga Andreia, por longas tardes e noites de tese juntas. Pelo apoio, incentivo, carinho e amizade. Obrigada por estares comigo.

Às minhas amigas Inês e Sofia, por serem simplesmente quem são e estarem comigo neste percurso. Sei que todas as palavras foram sinceras e que posso sempre contar convosco.

À minha parceira de box, Margarida, por todo o trabalho, dedicação, empenho, aprendizagem, amizade e carinho durante estes 2 anos. Obrigada amiga.

E a todo o meu grupo de amigos, por todas as experiências vividas, por todas as vezes que me apoiaram em momentos difíceis e de ansiedade, que festejarem comigo as minhas vitórias e principalmente por estarem sempre lá. Obrigada a todos.

RESUMO

A utilização de biomateriais no processo de regeneração óssea é uma prática comum há vários anos. Esses materiais têm seguido uma linha evolutiva, verificando-se um aumento do interesse não só em substituir os tecidos perdidos, como em induzir e possibilitar a formação de novo tecido com capacidade regenerativa.

A engenharia tecidual tem evoluído de forma drástica, não só em quantidade e diversidade de produtos, como nas técnicas desenvolvidas. Como essas técnicas não são estanques, podem e devem ser combinadas entre si de forma a alcançar-se um efeito sinérgico, potenciando as suas capacidades.

Com o intuito de estudar as opções disponíveis de forma a se obter a melhor regeneração óssea possível, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, foi feita uma pesquisa bibliográfica, utilizando as plataformas PubMed e Sci-Hub.

Palavras-chave: “regeneração óssea”, “biomaterial”, “autoenxerto”, “aloenxerto”, “aloplástico” e “membranas”.

ABSTRACT

The use of biomaterials in the common process of regeneration has been use for several years. These materials have followed and evolutionary line, increasing interest not only in replacing the lost tissues, but also in inducing and enabling the formation of new tissue with regenerative capacity.

The tissue engineering evolved drastically, not only in quantity and diversity of products, but also in the techniques developed. These techniques do not need to be applied alone, they can and should be combined with each other in order to be synergistic, enhancing their capabilities.

In order to study, the available options to obtain the best possible bone regeneration, improving the quality of life of the patients, a bibliographic research was done using PubMed, Sci-Hub platforms.

Keywords: “bone regeneration”, “autograft”, “allograft”, “alloplastic” and “membranes”.

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO.....	13
II - DESENVOLVIMENTO	15
1. Tecido ósseo	15
2. Formação óssea.....	17
3. Remodelação e reparação óssea	18
4. Biomaterial	19
5. Tipos de enxerto	23
5.1 Enxerto autógeno.....	23
5.2 Enxerto alógeno.....	25
5.3 Enxerto xenógeno	26
5.4 Enxerto aloplástico	28
5.4.1 Cerâmicas	29
5.4.2 Polímeros	32
5.4.3 Metais	33
6. Membranas	35
7. PRF	38
8. Exemplos de biomateriais.....	44
8.1 β -TCP Cerasorb®	44
8.2 Geistlich Bio-Oss®.....	46
8.4 Geistlich Bio-Oss® Collagen	48
8.5 PepGen P-15®	50
8.6 Bioglass 45S5®	51
8.7 BoneCeramic Straumann®	52
8.8 Geistlich Bio-Gide®	52
8.9 GenDerm®	53
III - CONCLUSÃO.....	55
IV – BIBLIOGRAFIA.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Representação microscópica dos constituintes ósseos (Ob) – osteoblastos, (Oc) – osteoclastos, B – trabéculas ósseas (Adaptado de Florencio-Silva, Sasso, Sasso-Cerri, Simões, & Cerri, 2015).....	17
Figura 2 – Propriedades ideias dos biomateriais (Adaptado de Potter, Malmquist, & Ellis, 2012).....	20
Figura 3 – Fatores principais que conduzem à falha dos biomateriais (Adaptado de Potter, Malmquist & Ellis, 2012)	21
Figura 4 – Radiopacidade do biomaterial colocado no defeito ósseo (Adaptado de Bucchi, Borie, Arias, Dias, & Fuentes, 2017)	21
Figura 5 - Fratura e remoção de autoenxerto ósseo (Adaptado de Junior, M., et al., 2016)	24
Figura 6 – Scaffolds cerâmicos utilizados na regeneração óssea (Adaptado de Seol et al., 2014).....	31
Figura 7 - Fixação através de parafusos transcorticais (Adaptado de Pereira et al., 2011)	34
Figura 8 - Fixação através de parafusos de titânio (Adaptado de Pereira et al., 2011) ..	35
Figura 9 - Enxerto ósseo autógeno com uma membrana de PTFE reforçada com titânio para fixação (Adaptado de Cucchi et al., 2017)	36
Figura 10 - Membrana de PTFE reforçada com titânio para fixação 9 meses após a colocação (Adaptado de Cucchi et al., 2017)	37
Figura 11 - – Malha de titânio para fixação da combinação de enxerto autógeno e enxerto aloplástico (Adaptado de Cucchi et al., 2017).....	37
Figura 12 - Aplicação de membrana de colagénio sobre a malha de titânio Adaptado de Cucchi et al., 2017).....	37
Figura 13 - Disposição dos componentes do PRF após o processo de centrifugação (Adaptado de Dohan et al., 2006).....	39
Figura 14 - Xenoenxerto juntamente com L – PRF (Adaptado de Simonpieri et al., 2012)	42
Figura 15 - Colocação do L - PRF no alvéolo após extração (Adaptado de Miron et al., 2017).....	42

Figura 16 - Comparação entre a estrutura do L-PRF com o A-PRF (Adaptado de Dohan Ehrenfest et al., 2018).....	43
Figura 17 - β -TCP Cerasorb® em partículas e em bloco (Adaptado de Ning, 2016)	45
Figura 18 - Bio-Oss® preenchendo um defeito (Adaptado de Shamsoddin et al., 2019)	46
Figura 19 - Estrutura do osso humano com uma ampliação de 50x (A). Estrutura do Bio-Oss® muito semelhante ao osso com uma ampliação de 50x (B) (Adaptado de Shamsoddin et al., 2019)	47
Figura 20 - Representação da superfície de transição entre o Bio-Oss® e o novo osso formado (Adaptado de Berglundh & Lindhe, 1997)	47
Figura 21 - Enxerto OrthoGen® fixado com parafusos de osteossíntese (Adaptado de Böhner et al., 2016)	48
Figura 22 - Enxerto OrthoGen® recoberto com uma membrana reabsorvível (Adaptada de Böhner et al., 2016).....	48
Figura 23 – Bio-Oss® Collagen colocado no alvéolo após extração (Adaptado de Araújo & Lindhe, 2009)	49
Figura 24 – Bio-Oss® Collagen incorporado na nova formação óssea (Adaptado de Alkan et al., 2013)	49
Figura 25 – Elevação do seio maxilar utilizando PepGen P-15 (Adaptado de Emam et al., 2015).....	50
Figura 26 – Colocação de PepGen P-15 no alvéolo após extração (Adaptado de Neiva et al., 2008).....	50
Figura 27 - Microestrutura dos poros do Bioglass 45S5® (Adaptado de Chen et al., 2006)	51
Figura 28 - BoneCeramic® colocado no defeito ósseo (Adaptado de Frenken et al., 2010)	52
Figura 29 - Geistlich Bio-Gide® colocado sobre o defeito e sobre o biomaterial (Adaptado de Palachur et al., 2014)	53
Figura 30 - Colocação de enxerto e da membrana GenDerm® (Adaptado de Aldazábal-Martínez et al., 2013).....	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo das características dos enxertos (Adaptado de Merino et al., 2017)	27
Tabela 2 - Aplicações clínicas dos vidros bioativos (Adaptado de Arcos & Vallet-Regí, 2018).....	32
Tabela 3 - Aplicações clínicas dos metais (Adaptado de Pires, Bierhalz, & Moraes, 2015)	Erro! Marcador não definido.
Tabela 4 - Diferentes membranas e as suas propriedades (Adaptado de Florjanski et al., 2019).....	36
Tabela 5 - Resumo dos vários tipos de PRF (Adaptado de Dohan Ehrenfest et al., 2018; Kobayashi et al., 2016).....	44
Tabela 6 - Indicações e limitações do Cerasorb® (Adaptado de Horch et al., 2006)	45

LISTA DE ABREVIATURAS

HIV – Vírus da Imunodeficiência adquirida
DFDBA – Enxerto ósseo liofilizado desmineralizado
FDBA – Enxerto alogénico de osso liofilizado
P – 15 – Pepgen-15
HA – Hidroxiapatite
 β -TCP – Beta fosfato tricálcico
BCP – Fosfato bifásico de cálcio
CFC – Fosfato de cálcio
PGA – Ácido poliglicólico
PLA – Ácido polilático
PHB – Ácido polihidroxibutirato
PCL – Policaprolactona
PRF – Plasma rico em fibrina
PRP – Plasma rico em plaquetas
PRGF – Plasma rico em fatores de crescimento
FDP – Fatores de degradação do fibrinogénio
BMP – Proteínas ósseas morfogénicas
PPP – Plasma pobre em plaquetas
GDF-5 – Fator de diferenciação de crescimento
PTH – Hormona paratiroide
PDGF – Fatores de crescimento derivado das plaquetas
L-PRF – Plasma rico em fibrina e leucócitos
A-PRF – Avançado - plasma rico em fibrina e leucócitos
VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular
PDGF – Fatores de crescimento derivado das plaquetas
ROG – Regeneração óssea guiada
PTFE – Politetrafluoroetileno
ABM – Matriz óssea inorgânica de origem bovina
BC – BoneCeramic

I - INTRODUÇÃO

A utilização de biomateriais tem sido uma prática comum ao longo dos anos, sendo a necessidade de recorrer a materiais para substituir perdas de tecido, uma crescente. A regeneração dos defeitos ósseos representa um grande desafio na medicina, com o objetivo de suplantar as necessidades estéticas e funcionais dos pacientes, melhorando a sua qualidade de vida (Araújo, Oliveira, Almeida Junior, Barreto, & Souza, 2018).

Os verdadeiros biomateriais são aqueles que para além de substituírem os tecidos conduzem à sua natural regeneração, verificando-se um investimento nos estudos de biomateriais com técnicas regenerativas, que em contacto com o organismo estimulam uma resposta adequada (Bayne, 2005).

A morfologia do defeito e o tipo de material de enxerto são fatores determinantes na escolha do tipo de tratamento e no seu sucesso. Pequenos defeitos ósseos conseguem regenerar-se espontaneamente, sem necessidade de uma intervenção cirúrgica, enquanto que defeitos de maiores dimensões necessitam de uma cirurgia reconstrutiva (Prince et al., 2019).

O objetivo dos biomateriais é a substituição de tecidos perdidos ou danificados de forma biocompatível, ou seja, devem apresentar propriedades físicas e biológicas de forma a que se obtenha uma resposta positiva dos mesmos, não induzindo reações alérgicas e inflamatórias. Devem ainda possuir alta osteocondutividade e bioatividade. A evolução levou ao desenvolvimento do conceito de biomimética e de materiais que não apenas substituam os tecidos perdidos, mas que tenham um papel ativo no processo de regeneração (Pires, 2015).

Os tratamentos regenerativos requerem três elementos fundamentais, matriz extracelular *scaffold*, células progenitoras e sinais morfogénicos indutores. Para além dos enxertos ósseos outras técnicas regenerativas onde a combinação de células com características apropriadas e sinais osteogénicos, a utilização de células estaminais e materiais com capacidades adaptativas e indutoras de crescimento são excelentes

demonstrações das grandes evoluções alcançadas (Vallet-Regí & Salinas, 2018; Bayne, 2005).

Apresenta-se uma revisão sobre a literatura encontrada sobre os diversos biomateriais e métodos de regeneração óssea e a sua aplicabilidade consoante determinados procedimentos cirúrgicos.

II - DESENVOLVIMENTO

1. TECIDO ÓSSEO

Os ossos são órgãos duros e resistentes que se relacionam entre si através de articulações, sendo de tamanho e forma variada, que constituem a armação do corpo, proporcionando proteção aos órgãos vitais. Tornam possíveis os movimentos corporais, sendo responsáveis pela estrutura e suporte, capazes de se adaptar às forças e ao ambiente em que se encontram e de armazenar e libertar de forma controlada os minerais essenciais ao equilíbrio do organismo (Fernandes, 1998).

Em termos de classificação do tecido ósseo do ponto de vista macroscópico e não histológico, temos o osso compacto (cortical) e o osso esponjoso. Na porção externa do osso, rodeado por periósteo, as lâminas ósseas são concêntricas, sem interstícios, proporcionando resistência ao osso que se denomina de osso compacto. No interior do osso encontram-se as trabéculas irregulares que constituem o osso esponjo, menos denso e de aspeto poroso. Nos ossos longos temos as epífises (extremidades) com uma fina camada de osso compacto, mas sendo essencialmente constituídos por osso esponjoso, enquanto que a diáfise (porção cilíndrica) é quase totalmente compacta. Os ossos curtos possuem um núcleo esponjoso delimitado por uma camada de osso compacto. Os ossos chatos têm duas camadas de osso compacto separadas por osso esponjoso. Histologicamente, temos o osso primário ou imaturo e o osso secundário ou maduro. Ambos são constituídos pelas mesmas células e pela mesma matriz, verificando-se as diferenças ao nível da orientação das fibras de colagénio e no nível de mineralização. No osso primário estas dispõem-se de forma irregular, sem uma orientação definida, sendo também menos mineralizado, enquanto que no osso secundário ou lamelar estas dispõem-se de forma organizada, em lamelas (Histologia Básica, 2013).

O tecido ósseo que forma o osso é um tecido conjuntivo especializado constituído por uma matriz óssea e por células. A parte inorgânica contém grande quantidade de iões de cálcio e fósforo formando os cristais de hidroxiapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Iões como bicarbonato, magnésio, potássio e citrato são encontrados em quantidades mais pequenas. A parte orgânica da matriz óssea contém grande quantidade de fibras de colagénio tipo I, cerca de 95%, proteoglicanos e glicoproteínas. Os cristais de hidroxiapatite preenchem

os espaços entre as fibrilas de colagénio, sendo rodeados por uma substância amorfa sobre a qual se depositam os minerais de cálcio e fósforo que proporcionam a sua dureza típica. Este tecido dispõe de células especializadas que, sob a influência de diversas hormonas, remodelam os ossos ao longo do tempo (Fernandes, 1998).

O tecido ósseo para além de tecido conjuntivo, matriz óssea e de substância osteoide também contém três tipos de células major essenciais ao seu processo de formação, remodelação e reparação. Os osteoblastos, células especializadas na síntese de substância osteoide, a parte orgânica da matriz óssea, juntamente com colagénio tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas. São células mononucleadas capazes de concentrar fosfato de cálcio, participando na mineralização da matriz. Quando os osteoblastos estão em fase ativa de formação são cuboídes e com citoplasma basófilo, uma vez que a atividade diminua, tornam-se mais achatadas. Assim que o osteoblasto fica retido na matriz passa a designar-se por osteócito, deposita-se em redor do corpo da célula e forma as lacunas. A matriz recém formada e não mineralizada designa-se por osteoide (Kahn & Partridge, 1987).

Os osteoclastos, células multinucleares gigantes são especializadas na reabsorção de tecido ósseo desvitalizado, na remoção do tecido destruído, libertando cálcio ou em conjunto com a deposição óssea levam à remodelação óssea. Os osteoclastos derivam de células precursoras mononucleadas provenientes da medula óssea que, em contato com o tecido ósseo, se unem para formar os osteoclastos multinucleados. Os osteoclastos libertam ácido (H^+), colagenase e outras enzimas que provocam a dissolução da matriz e a consequente libertação de Ca^{2+} . Os osteoclastos são importantes no desenvolvimento e crescimento ósseo uma vez que a matriz mineralizada liberta fatores de crescimento polipeptídicos. Os osteócitos são células achatadas e fusiformes, localizadas em cavidades ou lacunas no interior da matriz óssea. É através dos prolongamentos dos canalículos que as células contactam entre si, permitindo as trocas metabólicas, troca de fluídos orgânicos e transporte de nutrientes. Apesar de terem características que indiquem uma atividade sintética reduzida, são essenciais para a manutenção da matriz óssea (Fig.1) (Ziats, Miller, & Anderson, 1988).

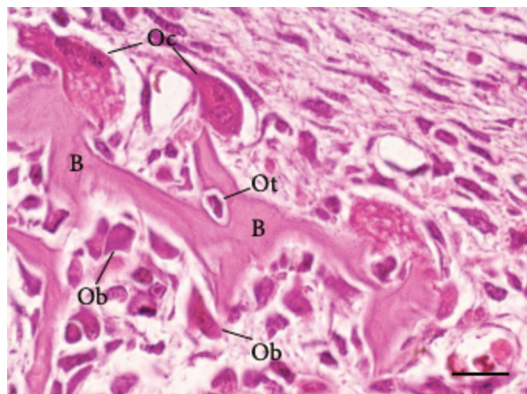


Figura 1 - Representação microscópica dos constituintes ósseos (Ob) – osteoblastos, (Oc) – osteoclastos, (Ot) – osteócitos, B – trabéculas ósseas (Adaptado de Florencio-Silva, Sasso, Sasso-Cerri, Simões, & Cerri, 2015)

2. FORMAÇÃO ÓSSEA

O tecido ósseo é formado por um processo que se designa por ossificação, que consequentemente se divide em ossificação endocondral ou intramembranosa. A ossificação endocondral utiliza um molde cartilaginoso hialino, sendo gradualmente substituído por tecido ósseo. Verifica-se a condensação de células mesenquimatosas que vão originar as células cartilagueas que de forma sequencial vão produzir uma matriz cartilaginosa que posteriormente vai mineralizar. A ossificação intramembranosa ocorre de forma direta no interior de membranas de tecido conjuntivo, sendo um processo relativamente rápido, onde o tecido conjuntivo fica envolvido no osso imaturo neoformado e constituindo uma matriz óssea desorganizada, que posteriormente vai mineralizar. É nos centros de ossificação primária que começa o processo em si. Mais tarde surgem os centros de ossificação secundária onde o crescimento ósseo em vez de ser longitudinal como no centro primário é radial (Fernandes, 1998; Histologia Básica, 2013).

A formação óssea ocorre quando os osteoblastos segregam moléculas de colagénio e matriz orgânica. Estas moléculas vão polimerizar e originar fibras de colagénio. Os sais de cálcio precipitam e forma-se o osteoide. Uma vez retidos no osteoide os osteoblastos passam a osteócitos. O osso compacto maduro contém cristais de hidroxiapatite dispostos ao longo das fibras de colagénio, sendo todo o processo de formação óssea caracterizada pela osteogénese, osteoindução e osteocondução. A osteogénese é a formação de novo tecido ósseo por parte dos osteoblastos, a osteoindução

é a capacidade que o enxerto tem de induzir a formação de odontoblastos pelos tecidos em volta do enxerto. Por último, a osteocondução é a capacidade do enxerto de suportar o crescimento de novo tecido ósseo sobre a superfície (Precheur, 2007).

Apesar da osteointegração, capacidade de estabelecer uma ligação química ao osso adjacente, não ser uma característica base para a formação de novo tecido ósseo, é desejada nos enxertos (Oliveira, Dindo Gloria, Turner & Barbosa, 2009).

3. REMODELAÇÃO E REPARAÇÃO ÓSSEA

A remodelação óssea ocorre localmente em pequenas áreas designadas de áreas de remodelação (cerca de 2 milhões no corpo humano) (Parfitt, 1979).

A remodelação óssea é um processo contínuo, ocorrendo durante toda a vida, regulado por fatores locais e hormonais, envolvendo processos de reabsorção óssea e de formação óssea. A remodelação garante que apesar da dureza do tecido ósseo, este se mantenha plástico e capaz de se adaptar estruturalmente em resposta a modificações quando submetido a tensões. É graças à atividade dos osteoblastos e osteoclastos que a remodelação é possível. Este processo inicia-se quando as células que se encontravam em repouso são ativadas, provocando a migração de precursores dos osteoclastos para o local da remodelação e a sua posterior diferenciação. Estes estabelecem uma forte ligação com o osso formando a lacuna de reabsorção. Através de um processo de acidificação solubilizam a matriz inorgânica enquanto que as enzimas degradam a matriz orgânica (hidrolases e collagenases libertadas pelos osteoclastos). Após todo este processo de degradação, os pré-osteoblastos e osteócitos vão depositar uma substância que permite a formação de tecido ósseo, seguindo-se a ativação dos precursores dos osteoblastos e a diferenciação dos mesmos tornando-se ativos. É então segregada matriz orgânica, ou seja, osteoide que posteriormente vai ser mineralizada, por deposição de cálcio e fósforo levando à formação de cristais de hidroxiapatite (Histologia Básica, 2013).

Uma vez que contem células tronco no periósteo e medula, para além de ser altamente vascularizado, o osso possui uma excelente capacidade regenerativa. No processo de reparação óssea, a vascularização dos tecidos é um fator fundamental, uma vez que o aumento do fluxo sanguíneo permite o aumento de células sanguíneas, de

proteínas e de fatores químicos localmente, que vão mediar a resposta tecidual inicial (Anderson, 1993).

A ótima capacidade regenerativa que o tecido ósseo possui pode ser limitada por algumas doenças degenerativas, traumas, anomalias de desenvolvimento, neoplasias, distúrbios metabólicos, entre outros (Araújo et al., 2018).

Após a colocação de um biomaterial existem dois tipos de resposta tecidual que se podem verificar, um a regeneração tecidual, havendo substituição do tecido danificado por células, principalmente os osteoblastos, que permitem a formação de tecido saudável, ou a substituição por tecido conjuntivo que irá originar tecido fibroso (Anderson, 1993).

4. BIOMATERIAL

O objetivo dos biomateriais é a substituição de tecidos perdidos ou danificados de forma biocompatível, ou seja, devem apresentar propriedades físicas e biológicas de forma a que se obtenha uma resposta positiva do organismo, não induzindo reações alérgicas e inflamatórias. Devem ainda possuir alta osteocondutividade e bioatividade. A evolução levou ao desenvolvimento do conceito de biomimética e de materiais que não apenas substituam os tecidos perdidos, mas que tenham um papel ativo no processo de regeneração (Pires, 2015).

Os biomateriais podem agrupar-se em três gerações, sendo esta classificação de Hench (2002) em termos de conceito e não de cronologia, uma vez que podem estar a desenvolver um biomaterial da 1ª geração, enquanto já são utilizados biomateriais da 3ª geração. Na 1ª geração, os materiais são bioinertes, produzidos com o propósito de substituir o tecido perdido, com uma resposta mínima do recetor, reduzindo assim a resposta imune e a reação ao corpo estranho. Na 2ª geração os materiais são bioativos, com capacidade de interagir e permitir uma resposta biológica, devido à ligação do material com a superfície adjacente. São também materiais biodegradáveis, verificando-se a sua degradação à medida que se forma o novo tecido. Na 3ª geração os materiais possuem capacidade de estimular e obter respostas a nível molecular tendo capacidade bioativa e de biodegradação combinada (Navarro, Michiardi, Castaño, &

Planell, 2008).

Podemos então resumir as propriedades ideais (Fig.2) de um biomaterial às seguintes; quimicamente inerte, biocompatível, não alergénico, não carcinogénico, positiva relação custo-benefício, possível de esterilizar, fácil manuseio, capacidade de estabilização do enxerto e radiopaco (Fig.4) (Potter, Malmquist, & Ellis, 2012).

A relação entre o recetor e o enxerto pode ser alterada devido a diversos agentes químicos, mecânicos e físicos, sendo até a própria forma e tamanho do enxerto um fator a considerar, demonstrando a grande importância da fase de adaptação do enxerto à situação concreta (Fig.3). O formato do enxerto pode aumentar a resposta do recetor a esse material, se a modulação e adaptação do enxerto forem bem sucedidas (Potter et al., 2012).

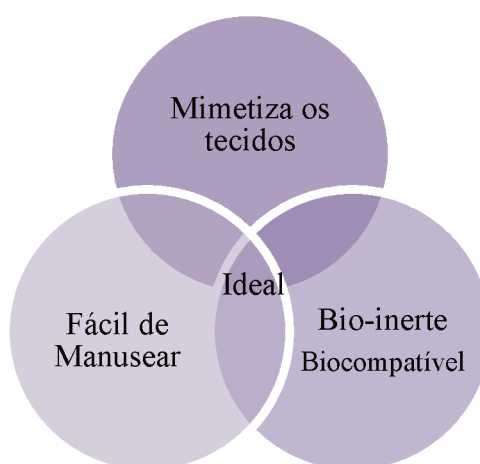


Figura 2 – Propriedades ideais dos biomateriais (Adaptado de Potter, Malmquist, & Ellis, 2012)

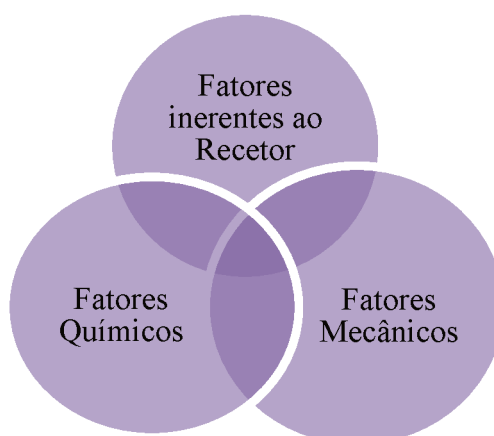


Figura 3 – Fatores principais que conduzem à falha dos biomateriais (Adaptado de Potter, Malmquist & Ellis, 2012)

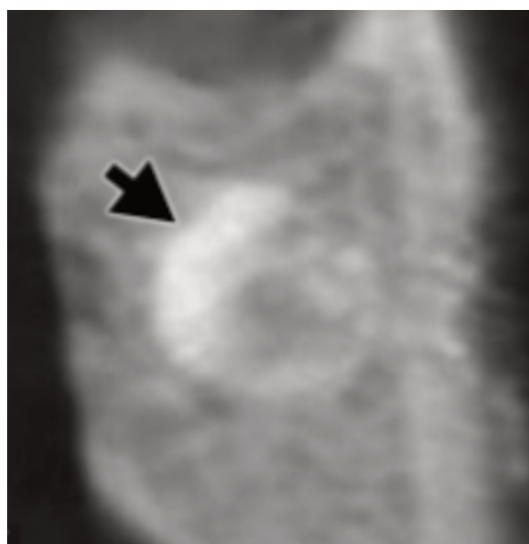


Figura 4 – Radiopacidade do biomaterial colocado no defeito ósseo (Adaptado de Bucchi, Borie, Arias, Dias, & Fuentes, 2017)

Segundo Potter, Malmquist e Ellis (2012) materiais mais porosos permitem vários níveis de crescimento de tecido mole, diminuindo a contratura capsular e a imobilidade a longo prazo, sendo a permeabilidade fibrovascular essencial para uma defesa autoimune ativa e fixação do material, prevenindo desse modo uma reação de rejeição posterior. O encapsulamento do enxerto por tecido fibroso denso e espesso provoca uma região avascular entre o recetor e o enxerto possibilitando a presença de bactérias. Se o sistema imunitário do indivíduo não conseguir atuar vai conduzir à formação de um abscesso e posterior falha do enxerto.

Existe um conjunto de parâmetros que são utilizados para avaliar o enxerto ósseo que vamos utilizar, sendo biologicamente aceitável pelo indivíduo um dos principais. Deve ter um papel ativo ou passivo no processo de osteogénese, servir de suporte, resistindo às forças a que o sistema está sujeito e deve ser inteiramente reabsorvido e substituído por nova matriz óssea. Um enxerto é uma porção de tecido que é transferido de uma região dadora para a região recetora. A escolha do biomaterial deve ser feita consoante o procedimento que se vai realizar e segundo requisitos básicos como a biocompatibilidade, biodegradabilidade e velocidade de degradação do material (Pinto et al., 2007).

Consoante a sua origem os enxertos têm diferentes designações; autoenxerto, quando o enxerto pertence ao próprio indivíduo, sendo transferido da região dadora para a região recetora, aloenxerto, quando o enxerto pertence a outro indivíduo da mesma espécie mas geneticamente diferente e xenoenxerto, quando o enxerto provém de uma espécie diferente do recetor, por exemplo um enxerto de origem bovina. Para suplantar todas as necessidades e dificuldades que podem ser encontradas com os enxertos previamente referidas, surgiram os materiais aloplásticos, que são materiais sintéticos de quantidade ilimitada e de fácil utilização. Tanto os aloenxertos como xenoenxertos, não contém células vivas, sendo a osteogénese um processo que compete apenas aos autoenxertos, contudo dependendo do material podem possuir propriedades osteoindutores e/ou osteocondutoras (Precheur, 2007).

Relativamente às propriedades biológicas os biomateriais podem classificar-se como tóxicos, se levarem à morte de células ou como não tóxicos (inertes) se levarem a formação de tecido fibroso. Os biomateriais bioativos são aqueles que possuem fatores de adesão ou sítios de clivagem enzimática ou ainda sítios polianiónicos similares aos materiais naturais (Precheur, 2007).

As linhas de investigação conduzem à utilização de proteínas ósseas morfogénicas recombinantes, fatores de crescimento e presença de células-tronco mesenquimatosas, provenientes da medula óssea como possíveis materiais de enxerto (Pinto et al., 2007).

Segundo Pinto et al. (2007), “quando há necessidade de reposição óssea, diferentes opções podem ser utilizadas pelo cirurgião: osso autógeno ou alogénico cortical ou medular, matriz óssea desmineralizada, base óssea de fosfato de cálcio, entre outros.” E ainda defende que as técnicas ideais são sempre influenciadas por diversos fatores incluindo não só as características dos materiais como a preferência do cirurgião. Assim sendo, a escolha do material ideal vai depender da análise de um conjunto vasto de fatores.

5. TIPOS DE ENXERTO

5.1 ENXERTO AUTÓGENO

As vantagens associadas ao osso autógeno estão relacionadas com a força inerente, rigidez, resistência mecânica, osteoblastos viáveis, maior eficiência e o potencial vascular deste tipo de enxertos. Possuem relativa resistência às infeções, incorporação sem reações de rejeição e garantem menor taxa de as infeções e encapsulamento fibroso. No autoenxerto, desvantagens que podemos encontrar noutros tipos de enxertos como, o risco de transmissão de doenças e a rejeição do enxerto, não se verificam. Contudo existem desvantagens associadas a este tipo de enxerto como a morbilidade associada à região dadora (Fig.5), uma vez que requer uma segunda zona cirúrgica, reabsorção variável com perda de volume e quantidade limitada (Araújo et al., 2018; Potter et al., 2012).

Os autoenxertos podem ser de osso cortical ou de osso esponjoso, ou ainda uma combinação de ambos, sendo que os segundos têm uma maior capacidade de revascularização, devido à sua própria arquitetura. Os enxertos corticais requerem uma maior reabsorção antes de se verificar a formação do novo tecido ósseo, sendo inicialmente mais resistentes e acabando por enfraquecer com o passar do tempo, podendo até verificar-se alguma perda de dimensão. Após o processo de formação óssea, recuperam novamente a sua resistência. Os enxertos esponjosos contrariamente aos corticais, são inicialmente mais fracos devido à sua arquitetura, sendo através da estimulação do stress fisiológico submetido ao osso que este adquire estabilidade dimensional e estrutural (Precheur, 2007).

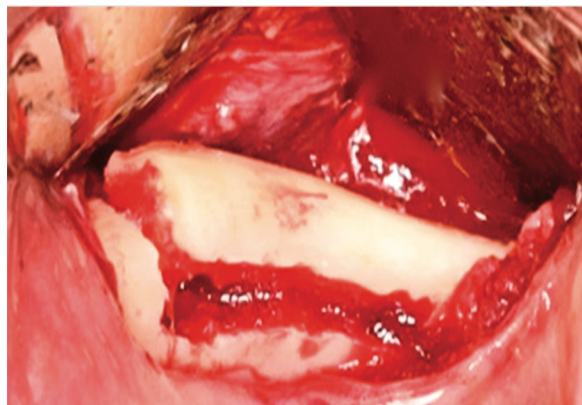


Figura 5 - Fratura e remoção de autoenxerto ósseo (Adaptado de Junior, M., et al., 2016)

O enxerto do próprio indivíduo é considerado o ideal por ser o mais bem tolerado pelos tecidos adjacentes, mas dado a fase pós cirúrgica e a limitação da área de material que pode ser removido existem outros tipos de enxertos a que se pode recorrer (Araújo et al., 2018; Potter et al., 2012; Precheur, 2007).

O enxerto ósseo cortical proveniente do ilíaco é o enxerto que se apresenta mais vantajoso e podemos classificar a formação óssea com base em três mecanismos biológicos. Pinto et al. (2007) considera que a osteogénese “surge das células transplantadas no enxerto, que proliferam e formam novo osteoide”. A osteoindução por sua vez não permite a formação direta de novo tecido ósseo, mas induz a diferenciação de fibroblastos em odontoblastos. A osteocondução permite o crescimento de novos capilares e de células ósseas progenitoras permitindo que haja ligação para a formação de novo osso.

Os autoenxertos são os únicos que possuem as três características apresentadas anteriormente, fornecendo células ósseas que são essenciais à fase I da osteogénese (proliferação de células ósseas, principalmente do osteoide). As áreas dadoras podem ser de várias zonas do corpo, crista do ilíaco, calote craniana, tíbia, costelas e mandíbula (Precheur, 2007).

5.2 ENXERTO ALÓGENO

Estes enxertos, também designados por homoenxertos, provêm de indivíduos da mesma espécie, mas geneticamente diferentes. Devido a essas diferenças, os enxertos sofrem processos de tratamento de forma a diminuir a antigenicidade. Existe risco de transmissão de doenças infecciosas apesar das amostras serem intensamente testadas e estudadas. Os enxertos são testados para vírus como HIV, hepatite B, hepatite C, entre outros (Potter et al., 2012; Precheur, 2007).

Os fragmentos ósseos alógenos têm o risco de transmissão de doenças, reações imunológicas e infecções, apesar de todos os processos a que são submetidos. Nos últimos anos novas regras e rotinas têm sido aprovadas e modificadas de forma a melhorar o processo de coleta e a biossegurança. Os bancos de osso tratam do processo de obtenção, processamento, armazenamento e seleção dos enxertos que são aprovados para serem transplantados. Os doadores têm de cumprir certos requisitos, como não possuir história de infecção antes da obtenção do enxerto, não ser portador de doença infetocontagiosa, não consumir esteroides, entre outros (Araújo et al., 2018)

Os materiais são de origem cadavérica e são utilizados devido à semelhança de elementos constitucionais, arquitetura e de quantidade ilimitada. Para cirurgias maxilofaciais e periodontais os enxertos utilizados são o enxerto alogénico de osso liofilizado desmineralizado (DFDBA) e o enxerto alogénico de osso liofilizado (FDBA), em partículas, blocos ou o enxerto na sua forma original. De forma a diminuir ao máximo o risco de antigenicidade e patogenicidade, os processos a que os enxertos são submetidos removem a grande maioria das proteínas de crescimento ósseo, sendo a sua capacidade osteoindutiva quase mínima. A sua forma de atuação é puramente passiva servindo apenas de matriz para a fase II da osteogénese (angiogénese e proliferação fibroblástica) (Precheur, 2007).

Este tipo de enxertos apresentam uma redução do tempo operatório uma vez que não requerem uma segunda zona cirúrgica, uma menor morbidade consequentemente, redução de lesões vâsculo-nervosas e infecções. Para além destas vantagens, em pacientes mais idosos ou com problemas sistémicos ou em situações em que são necessários enxertos de maiores dimensões o recurso a enxertos autógenos não é favorável, sendo melhor recorrer a enxertos alógenos (Araújo et al., 2018).

Em termos de armazenamento, os materiais alógenos são preservados com métodos criobiológicos, sendo mais rapidamente revascularizados, remodelados e reabsorvidos que os enxertos desproteinizados. Dado que a sobrevivência celular neste tipo de enxerto não é desejável, por razões imunológicas, opta-se por uma técnica de armazenamento que provoca a morte celular sem alterar a estrutura do enxerto, não possuindo desta forma uma capacidade osteogénica ativa (Oral Maxillofacial Surgery, 1983).

Segundo Pinto et al. (2007) “o enxerto alogénico mais comumente utilizado é o liofilizado, cuja vantagem é não haver a necessidade de se realizar uma segunda cirurgia num outro local; a sua maior desvantagem é não haver a fase I da osteogénese”.

5.3 ENXERTO XENÓGENO

Este tipo de enxerto, de origem bovina, é obtido de uma espécie diferente o que faz com que as diferenças antigénicas sejam mais proeminentes. Uma vez que existe maior risco de rejeição sofrem mais processos de preparação. Este tipo de enxerto despoleta respostas imunes por parte do recetor, uma vez que a matriz óssea e as proteínas séricas têm um alto nível de antigenicidade. As desvantagens mais notáveis são o potencial de contaminação e transmissão de doenças. Dado que os principais componentes antigénicos estão na porção orgânica do enxerto, esta porção deve ser modificada ou completamente removida para que este não seja rejeitado pelo recetor. Os materiais de origem bovina podem ser utilizados sob a forma de grânulos ósseos, matriz óssea desmineralizada e enxertos ósseos mineralizados (Oliveira 2009; Precheur, 2007).

Segundo Precheur (2007), “um produto regenerativo combina matriz bovina inorgânica com o Pepgen-15 (P-15), que é um péptido sintético que mimetiza o domínio de ligação celular estrutural do colagénio tipo I”. Uma vez que o P-15 permite a mesma ligação ao colagénio, é possível que atue com a mesma eficiência que o enxerto autógeno. Os osteoblastos humanos reagem positivamente com enxertos combinados com o P-15, verificando-se proliferação e diferenciação dos mesmos.

Na seguinte tabela apresenta-se um resumo das características e propriedades dos enxertos previamente referidos (Tabela.1).

Tabela 1 - Resumo das características dos enxertos (Adaptado de Merino et al., 2017; Precheur, 2007)

CARACTERÍSTICAS	AUTOENXERTO	ALOENXERTO	XENOENXERTO	ALOPLÁSTICO
ORIGEM	Do próprio paciente	De elementos da mesma espécie	De elementos de espécies diferentes	Sintético
PROPRIEDADES	Osteocondutor Osteoindutor Osteogénico	Osteocondutor Mínima capacidade osteoindutiva	Osteocondutor Mínima capacidade osteoindutiva	Osteocondutor Osteoindutivo
REAÇÕES IMUNOLÓGICAS	Não induz reações imunológicas; Não transmite doenças	Pode desencadear reações imunológicas; Sensibilidade Imunológica; Risco de transmissão de doenças apesar do protocolo de tratamento;	Pode desencadear reações imunológicas; Potencial de transmissão de doenças e contaminação;	Ausência de antigenicidade; Sem risco de contaminação e de transmissão de doenças; Menor risco de rejeição e reação ao corpo estranho;
VANTAGENS	Rápida incorporação; Sem transmissão de doenças;	Biocompatíveis; Mais quantidade disponível; Menor morbidade; Menor tempo cirúrgico;	Biocompatíveis; Lenta reabsorção; Menor morbidade;	Redução do tempo cirúrgico e da morbidade pós-operatória; Grande variabilidade de tamanhos e formatos; Quantidade ilimitada;
DESVANTAGENS	Maior Morbidade; Menor quantidade disponível; Reabsorção imprevisível;	Lenta incorporação; Elevada reabsorção; Risco de transmissão de doenças;	Risco de transmissão de doenças e de contaminação;	Possibilidade de reação inflamatória e possível rejeição (raro)

5.4 ENXERTO ALOPLÁSTICO

Os enxertos aloplásticos podem ser classificados consoante a sua origem, natural ou sintética, composição química, podendo classificar-se como metálicos, cerâmicos, polímeros ou compósitos, tendo em conta a sua forma, blocos sólidos, lâminas, esponjas porosas e hidrogéis e ainda consoante a sua fase, cristalina ou amorfa. São materiais inertes, com apenas capacidade osteocondutora, havendo pequenas exceções, onde também se verifica capacidade osteoindutora (Oliveira, 2009; Precheur, 2007; Prince et al., 2019).

A utilização de materiais sintéticos tem sido uma alternativa aos autoenxertos, aloenxertos e xenoenxertos, na regeneração óssea, uma vez que conseguem contrariar algumas das complicações e desvantagens, como o risco de contaminações e a lesão dos tecidos saudáveis. Por outro lado, os materiais sintéticos são amplamente comercializados, sendo o seu acesso ilimitado (Oliveira, Oliveira, Machado, & Rosa, 2018).

Este tipo de enxerto tem ganho destaque devido à facilidade de utilização, redução da morbilidade cirúrgica, menor tempo operatório, grande variabilidade de tamanhos e formas e de quantidade praticamente ilimitada. Outras vantagens como, a ausência de antigenicidade e de risco de transmissão de doenças justificam a popularidade do mesmo, verificando-se um menor risco de rejeição e reação por parte do recetor (Potter et al., 2012; Precheur, 2007).

O enxerto aloplástico deve possuir uma relação custo-benefício razoável, ser possível a sua esterilização sem que haja a deterioração a nível químico, sendo idealmente fácil de manipular e adaptar às circunstâncias pretendidas (Precheur, 2007).

Segundo Calnan (1961) os materiais aloplásticos podem desencadear diversas reações a nível do organismo, podendo-se verificar uma reação inflamatória que demonstra um processo de rejeição uma vez que esta resposta inflamatória é praticamente imediata, a rejeição pode ser mais tardia em outras situações, encapsulamento do enxerto com formação de tecido fibroso, um incompleto encapsulamento com recorrentes reações celulares, reabsorção lenta e ainda incorporação do enxerto.

Os materiais aloplásticos podem ser reabsorvíveis ou não reabsorvíveis, apresentando-se com vários tamanhos de partículas, combinados com outros produtos para se tornarem mais fáceis de manusear e ainda podem ser combinados com proteínas bioativas de forma a permitir a capacidade osteoindutiva. A designação de bioativo refere-se à sua capacidade de se ligar ao osso adjacente e de permitir a formação de tecido ósseo, sendo depende do contacto íntimo que este material estabelece com o osso e da natureza do próprio material (Precheur, 2007).

5.4.1 CERÂMICAS

As cerâmicas, sintéticas ou naturais, conseguem substituir o tecido ósseo perdido, sendo estruturalmente semelhantes à parte inorgânica do osso. São biocompatíveis, possuem capacidade osteocondutora e não apresentam resposta imunológica, uma vez que não contêm proteínas na sua constituição, diminuindo também o risco de rejeição (Prince et al., 2019).

Os biomateriais cerâmicos podem ainda classificar-se com base nas suas interações com o organismo, como bioinertes, bioativos e bioreabsorvíveis. A alumina e zircónia são biomateriais cerâmicos bioinertes, que mantêm as suas propriedades físicas e químicas, não induzindo resposta inflamatórias por parte do organismo. Por outro lado, os materiais bioativos interagem com o organismo induzindo a sua regeneração. Os materiais reabsorvíveis sofrem degradação através de processos químicos e biológicos, sendo gradualmente substituídos por novas células (Pires, Bierhalz, & Moraes, 2015).

A degradação deste biomaterial é gradual e prolongada, permitindo a regeneração e remodelação óssea. As desvantagens associadas às cerâmicas estão relacionadas com a sua reduzida rigidez estrutural, sendo o risco de fratura mais acentuado. Alguns exemplos de cerâmicas utilizadas na regeneração óssea são a hidroxiapatite (HA), beta fosfato tricálcico (β -TCP), fosfato bifásico de cálcio (BCP), conferindo suporte para a adesão, proliferação e diferenciação das células osteogénicas, independentemente da sua forma ou fase (Oliveira et al., 2018; Prince et al., 2019).

As cerâmicas de fosfato de cálcio, como a hidroxiapatite e β -TCP, devido à sua estrutura permitem elevados níveis de osteointegração, osteocondução e elevado

potencial osteoindutivo, utilizados em reconstruções maxilofaciais e defeitos ósseos. As suas limitações estão associadas à fraca resistência a tensões. A hidroxiapatite é um elemento fundamental na constituição mineral dos ossos e enquanto biomaterial estabelece uma íntima relação com os tecidos adjacentes, induzindo a regeneração sem formação de tecido fibroso. A sua desvantagem está associada com a lenta degradação. O β -TCP é dos enxertos sintéticos mais utilizados atualmente, sendo um biocompósito seguro com propriedades bioativas osteocondutoras. Uma das vantagens deste material é o facto de ser reabsorvido parcialmente, suportando o osso e permitindo a substituição por um enxerto biológico. Devido à sua forte capacidade osteocondutora, permite uma ligação intercelular, entre as células osteogénicas, nas lacunas, zonas onde o β -TCP é mais frágil. O β -TCP, devido à sua porosidade inadequada não registe em termos estruturais a forças demasiado intensas. O estudo realizado por Tanik e colaboradores em 2018, verificou que no grupo correspondente ao β -TCP, os fatores, presença de células inflamatórias, dilatação vascular e hemorragia apresentavam valores relativamente mais baixos que o grupo de controlo, grupo que não apresentava qualquer tratamento. No mesmo estudo verificou-se que na presença do β -TCP, os osteoblastos e os osteócitos manifestavam-se em quantidades mais acentuadas, sendo a sua presença indispensável ao processo regenerativo (Tanik et al., 2018).

Os cimentos de fosfato de cálcio (CFC) representam outro grupo de materiais disponíveis para a substituição óssea, biodegradáveis, de fácil manipulação e sem toxicidade. A possibilidade de serem injetados, por se apresentarem numa fase sólida (fosfato de cálcio) e numa fase líquida (água) que quando misturadas formam uma pasta, torna-os bastante atrativos, possibilitando uma intervenção cirúrgica menos invasiva e uma boa adaptação a defeitos ósseos geometricamente complexos. A possibilidade de se adicionar fatores de crescimento a este composto torna-o ainda mais atrativo. A ausência de microporosidade e a fraca resistência são as suas principais limitações (Pires et al., 2015; Tanik et al., 2018).

A medicina regenerativa surgiu como uma técnica de regeneração óssea bastante promissora, baseada em suportes para o crescimento, associada às biocerâmicas. “*Bioceramic scaffolds*” (Fig.6) é o termo correto para designar esta técnica que se baseia em cerâmicas porosas que permitem desenvolver uma estrutura tridimensional, para que

haja uma maior adesão celular, proliferação e secreção de matriz extracelular, guiando dessa forma o crescimento do novo tecido. Esta porosidade garante suporte mecânico, sendo importante a intercomunicação destes poros para o transporte de nutrientes e para a migração, interação e diferenciação celular, proporcionando um microambiente que remete à matriz extracelular. Assim as biocerâmicas porosas e densas são vantajosas na regeneração e reparação óssea devido à sua similaridade com a porção mineral do osso. (Pires, et al., 2015; Prince et al., 2019).

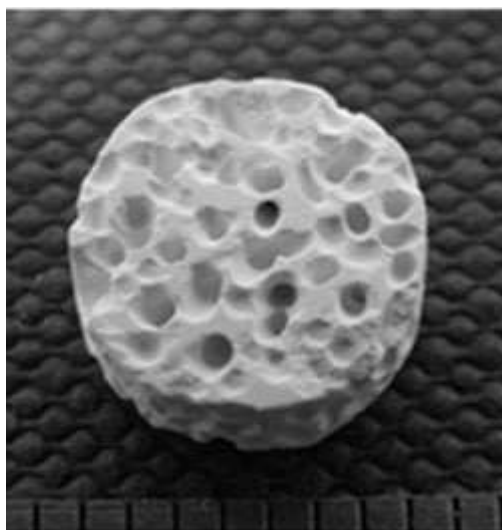


Figura 6 – *Scaffolds* cerâmicos utilizados na regeneração óssea (Adaptado de Seol et al., 2014)

Dentro das biocerâmicas podemos ainda destacar outro grupo de biomateriais, os vidros bioativos. Os vidros bioativos à base de sílica têm-se verificado uma solução promissora para diferentes defeitos devido à sua alta biocompatibilidade com os tecidos, estando incorporados na terceira geração de biomateriais e excedendo a capacidade regenerativa da hidroxiapatite. Várias aplicações surgiram para este biomaterial, com propriedades osteocondutoras (Tabela.2), e as suas limitações estão associadas às suas pobres propriedades mecânicas (Arcos & Vallet-Regí, 2018; Pires, Bierhalz, & Moraes, 2015).

Os vidros bioativos ligam-se e integram a estrutura do osso adjacente, sem formar tecido fibroso, nem mostrar sinais de inflamação ou toxicidade. A alta reatividade é a sua característica principal, permitindo a regeneração e o aumento do volume ósseo (Arcos & Vallet-Regí, 2018).

Tabela 2 - Aplicações clínicas dos vidros bioativos (Adaptado de Arcos & Vallet-Regí, 2018)

FORMA DO MATERIAL	APLICAÇÃO CLÍNICA
FORMA SÓLIDA	Dispositivos em forma de cone para preenchimento de defeitos na mandíbula
PARTICULADOS	Substituição de tecido ósseo após patologia periodontal
PARTICULADOS COMBINADOS COM ENXERTO ÓSSEO AUTÓLOGO	Reconstruções Maxilofaciais: Após infeções do seio frontal Pansinusite crônica Mucocelo Elevação do seio maxilar Reconstrução mandibular após remoção de tumor ou após lesão traumática

A base para a ligação ao tecido ósseo está na reação química que o biomaterial desenvolve com os fluídos corporais, designado de processo bioativo. Vários estudos com o objetivo de implementar propriedades antibacterianas nos vidros de sílica têm sido realizados, permitindo que estes se tornem resistentes aos *Streptococcus mutants* e à *Escherichia coli* (Arcos & Vallet-Regí, 2018).

5.4.2 POLÍMEROS

Os polímeros, naturais ou sintéticos, podem ter várias utilizações, sendo a regeneração óssea uma delas. Os polímeros naturais sofrem a ação das enzimas, ao contrário dos polímeros sintéticos que sofrem hidrólise simples (Tabata, 2009).

O ácido hialurónico, ácido poliglicólico (PGA), ácido polilático (PLA), ácido polihidroxibutirato (PHB) e a policaprolactona (PCL) são os polímeros com o propósito de regenerar o osso, devido à fácil produção, à sua capacidade de biodegradação e biocompatibilidade, não sofrendo alterações por parte das células. As desvantagens estão

associadas à fraca resistência, sofrendo uma diminuição de tamanho com o tempo. Ainda existe o risco de toxicidade local pela libertação de produtos ácidos (Oliveira et al., 2018).

O ácido hialurónico, pode ser produzido pelo nosso organismo, não sendo neste caso um biomaterial aloplástico, ou pode ser de origem sintética, tendo um papel muito útil na medicina de regeneração e estética. É um polímero biodegradável com propriedades elásticas e viscosas, constituído por ácido glucurónico e N-acetil-D-glucosaminoglicanos. Hidrogéis desenvolvidos com base em ácido hialurónico têm vindo a ser utilizados uma vez que podem ser injetados e combinados com fatores de crescimentos, anticorpos e outras moléculas. A combinação do ácido hialurónico com a hidroxiapatite e com o β -TCP permite um aumento da formação óssea (Diker, Gulsever, Koroglu, Yilmaz Akcay, & Oguz, 2018).

5.4.3 METAIS

Os metais são um tipo de matéria com excelente desempenho mecânico, alta resistência a cargas de tração e compressão, sendo dessa forma, uma opção à substituição, reforço ou estabilização de tecidos duros. Neste contexto, utiliza-se em placas de fixação de fraturas, próteses de substituição de articulações, implantes dentários, entre outros. Para poderem ser aplicados clinicamente, os metais têm de cumprir requisitos relacionados com a biocompatibilidade, não induzir reações inflamatórias, tóxicas ou alérgicas, sendo quimicamente estáveis. Conforme o tipo de liga metálica, este terá uma aplicação clínica adequada (Tabela.3) (Pires et al., 2015).

Tabela 3 - Aplicações clínicas dos metais (Adaptado de Pires, Bierhalz, & Moraes, 2015)

METAL OU LIGA	APLICAÇÃO CLÍNICA
AÇO INOXIDÁVEL	Fixação de fraturas
CP-TI, TI-AL-V, TI-AL-NB, TI13NB-13ZR, TI-MO-ZR-FE	Substituição óssea
CO-CR-MO, CR-NI, CR-MO	Substituição óssea
NI-TI	Placas ósseas

O aço inoxidável apresenta propriedades mecânicas essenciais como a resistência e alta disponibilidade. O titânio apresenta alta biocompatibilidade, baixa densidade e baixa elasticidade, sendo o seu valor de corrosão inferior ao do aço inoxidável verificando-se menores reações à sua presença. A sua tendência para a osteointegração permite a sua utilização a longo prazo. As ligas de cromo-cobalto têm maior resistência ao desgaste que os metais anteriores o que possibilita a sua utilização a longo prazo, sendo muito utilizadas em implantes maxilofaciais e em dispositivos de fixação óssea (Pires et al., 2015).

A osteossíntese após fraturas, com recurso a placas e parafusos é uma prática recorrente, sendo utilizados diversos materiais para o efeito, aço inoxidável, ligas de Fe-Cr-Ni-Mo e titânio, sendo este último considerado o material de eleição. Estes materiais têm por objetivo a estabilidade e segurança da fratura, sendo a alta rigidez e força propriedades essenciais dos mesmos. Existem vários tipos de parafusos, podendo-se enumerar os parafusos transcorticais (Fig.7) e os parafusos de titânio (Fig.8). Os parafusos transcorticais são aplicados em fraturas oblíquas, fraturas biseladas promovendo uma rápida fixação (Pereira et al., 2011).

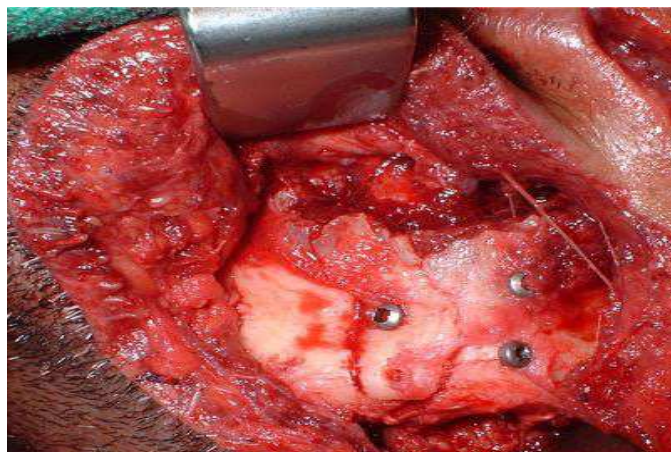


Figura 7 - Fixação através de parafusos transcorticais (Adaptado de Pereira et al., 2011)



Figura 8 - Fixação através de parafusos de titânio (Adaptado de Pereira et al., 2011)

6. MEMBRANAS

As membranas de regeneração óssea guiada (ROG) devem ser biocompatíveis, não induzindo respostas inflamatórias ou tóxicas. Em termos mecânicos devem ser estáveis permitindo o suporte e manutenção do espaço necessário à regeneração. Devem integrar-se com os tecidos, permitir a passagem de nutrientes e aumentar a adesão dos tecidos. As membranas utilizadas podem classificar-se em reabsorvíveis e não reabsorvíveis. As não reabsorvíveis, como a politetrafluoroetileno (PTFE) e o PTFE reforçado por titânio (Fig.9 e Fig.10), são ideais para a manutenção do espaço e forma da cavidade a regenerar, apesar de terem a desvantagem de necessitarem de um segundo momento cirúrgico. Outro exemplo de membranas não reabsorvíveis são as malhas de titânio, excelentes para manter as partículas de enxerto em posição facilitando o processo regenerativo (Fig.11). As reabsorvíveis, como a membrana de colagénio (Fig.12), têm a vantagem de não precisar de uma segunda cirurgia para as remover, contrariamente às não reabsorvíveis, verificando-se um menor risco de complicações. As membranas reabsorvíveis (Tabela.4) podem ainda subdividir-se em sintéticas e naturais, sendo que estas últimas possuem alta biocompatibilidade e bioatividade. Nas sintéticas o processo de degradação é mais previsível, mas pode causar hipersensibilidade e reações alérgicas (Cucchi, Vignudelli, Napolitano, Marchetti, & Corinaldesi, 2017; Florjanski et al., 2019).

Tabela 4 - Diferentes membranas e as suas propriedades (Adaptado de Florjanski et al., 2019)

MATERIAL DA MEMBRANA	TIPO DE MEMBRANA	PROPRIEDADES
COLAGÉNIO E QUITOSANA	Reabsorvível	Inibição de crescimento bacteriano Promoção de crescimento de osteoblastos e fibroblastos Promoção da angiogénese
PLGA (POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC) ACID)	Reabsorvível	Estimulação da formação de novo osso Estimulação da adesão de mediadores osteogénicos e celulares
POLITETRAFLUOROETILENO	Não reabsorvível	Estimula a reparação do tecido ósseo e de tecido mole



Figura 9 - Enxerto ósseo autógeno com uma membrana de PTFE reforçada com titânio para fixação (Adaptado de Cucchi et al., 2017)

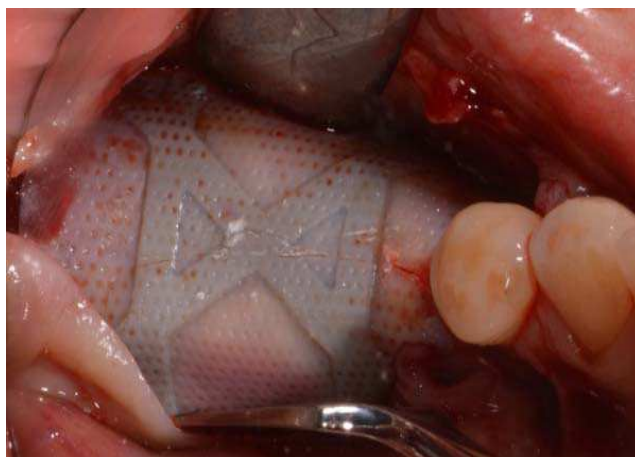


Figura 10 - Membrana de PTFE reforçada com titânio para fixação 9 meses após a colocação (Adaptado de Cucchi et al., 2017)

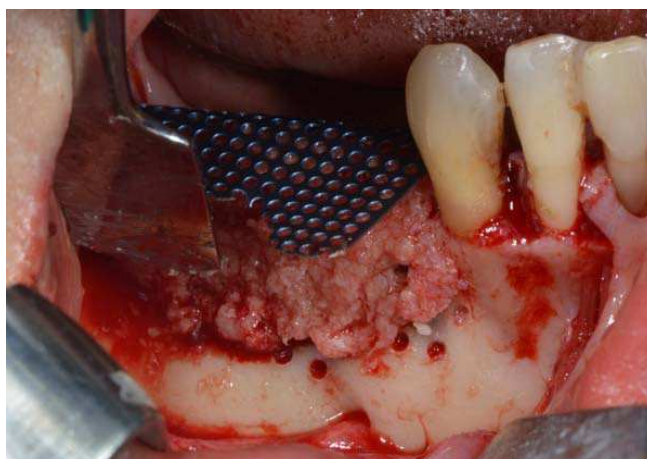


Figura 11 - – Malha de titânio para fixação da combinação de enxerto autógeno e enxerto aloplástico (Adaptado de Cucchi et al., 2017)

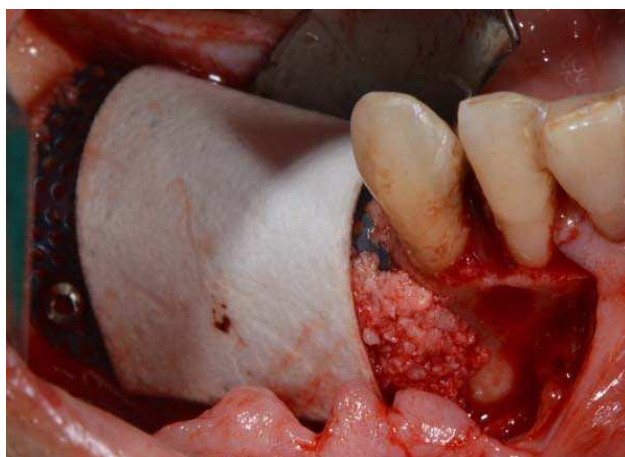


Figura 12 - Aplicação de membrana de colagénio sobre a malha de titânio Adaptado de Cucchi et al., 2017)

7. PRF

Um biomaterial natural, a fibrina (molécula plasmática ativada do fibrinogénio) rica em plaquetas (PRF) é o concentrado imunológico e plaquetário, que coleta uma membrana autógena, permitindo um aumento da vascularização e com capacidade de induzir a migração de células epiteliais para a superfície (Aktas, Ozer, Sen, Turk, & Karabulut, 2018; Simonpieri, Del Corso, Sammartino, & Ehrenfest, 2009).

A primeira geração de compostos concentrados de plaquetas incluía o plasma rico em plaquetas (PRP) e o plasma rico em fatores de crescimento (PRGF), e a sua preparação necessita da presença de anticoagulantes, sendo utilizados sob a forma de líquido ou em gel após a adição de trombina de origem bovina e de cloreto de cálcio. Choukroun e colaboradores introduziram em 2001 a segunda geração dos compostos concentrados em plaquetas, com uma técnica de fácil utilização. O PRF surge assim nesta geração, sem necessidade de anticoagulantes nem da adição de trombina de origem bovina e de cloreto de cálcio (Castro et al., 2017a).

A fibrina juntamente com os produtos de degradação do fibrinogénio (FDP) estimulam a migração de neutrófilos e a modulação da fagocitose dos neutrófilos e ainda a degradação enzimática. É reconhecida como matriz de suporte para as proteínas ósseas morfogénicas (BMP), que possuem propriedades angiogénicas, hemostáticas e osteocondutoras (Choukroun, et al., 2006).

A técnica do PRF executa a centrifugação da amostra de sangue sem que haja nenhum agente adicionado à amostra, centrifugado a 3000 rotações/10min. Após a centrifugação deparamo-nos com 3 camadas distintas (Fig.13). Na parte superior do tubo encontramos a camada de plasma acelular, particularmente fibrinogénio, sendo esta camada de plasma pobre em plaquetas (PPP). Na zona intermédia do tubo, zona de maior concentração de plaquetas, encontram-se os componentes do PRF e no fundo do tubo a camada de glóbulos vermelhos. O PRF tem na sua constituição, plaquetas, citocinas e células estaminais (Dohan et al., 2006).

A utilização do PRF sozinho e até combinado com enxertos demonstra efeitos positivos na hemostasia e no processo de maturação e regeneração, uma vez que aumenta a regeneração do tecido ósseo e tecido mole e a maturação dos enxertos ósseos sem resposta inflamatória (Aktas et al., 2018; Toffler, Toscano, Holtzclaw, Del Corso, & Ehrenfest, 2009).

Esta combinação dos enxertos com o PRF melhora a angiogénese (formação de novos vasos sanguíneos no interior da lesão) e a revascularização, fatores essenciais no processo de regeneração, e permite uma diminuição do tamanho e volume do enxerto transplantado. Essa combinação forma uma conexão que permite a migração de células estaminais para o local do enxerto, induzindo a neo-angiogénese, facto de elevada relevância no caso de grandes defeitos ósseos, que requerem grande acumulação de células estaminais para posterior conversão para fenótipos de osteoblastos. Para além destas características, a junção do PRF com enxertos ósseos permite que o enxerto mantenha a sua posição, com o objetivo de evitar os sequestros ósseos (Aktas et al., 2018; Dohan et al., 2006; Simonpieri et al., 2009).

Quando um enxerto ósseo autógeno é colocado, necessita de aproximadamente 6 meses para ser completamente integrado e substituído por osteocondução. Quando se utiliza o FDBA em vez do enxerto autógeno, para evitar o aumento de morbilidade pós-operatória, este período de integração passa para aproximadamente 8 meses. A combinação do enxerto com o PRF reduz significativamente este período, passando para aproximadamente 4 meses, acelerando a regeneração óssea, reduzindo o volume do enxerto, sem prejuízo da qualidade da maturação e densidade do novo osso (Choukroun, et al., 2006).

Apesar das citocinas presentes no PRF acelerarem o fenómeno celular e induzirem a cicatrização, é a fibrina que tem um papel fundamental no processo de cicatrização (Dohan, et al., 2006).

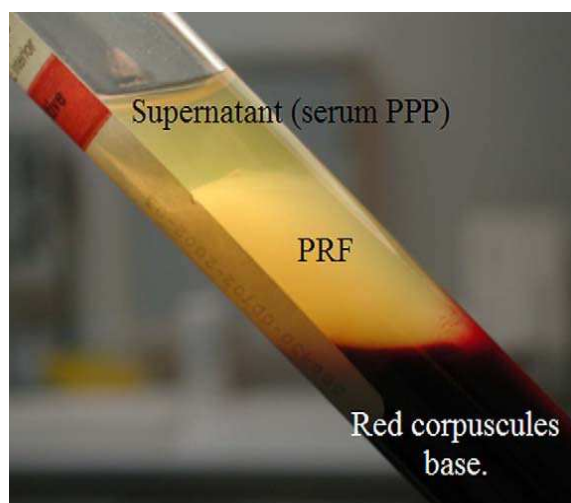


Figura 13 - Disposição dos componentes do PRF após o processo de centrifugação (Adaptado de Dohan et al., 2006)

Uma das maiores diferenças entre o PRP (fatores de crescimento ricos em plasma) e o PRF está no processo de gelificação, sendo que o PRP utiliza trombina de origem bovina, e onde a associação de cloreto de cálcio conduz à rápida polimerização da fibrina. Esta polimerização rápida torna difícil a integração de citocinas na matriz. O PRF resulta de uma polimerização natural e mais lenta, sendo a trombina de origem autógena. A polimerização mais lenta do PRF favorece a arquitetura fisiológica da membrana que suporta o processo de cicatrização, uma vez que a concentração fisiológica de trombina implica uma matriz mais elástica. Quer o PRP como o PRF apresentam diferentes concentrações de células, libertam diferentes quantidades de fatores de crescimento e têm propriedades mecânicas diferentes, apesar de ambos serem obtidos através da amostra de sangue (Castro et al., 2017; Dohan et al., 2006).

A matriz PRF combina glicosaminoglicanos, heparina e ácido hialurónico, que provêm do sangue e das plaquetas. Os glicosaminoglicanos têm uma forte afinidade com os péptidos circulantes e a capacidade de induzir a migração de células e o processo de cicatrização. O processo de cicatrização é controlado, sendo a reação inflamatória mais controlada e sem ser excessiva. A inflamação é definida por um conjunto de fenómenos reacionais iniciados em resposta a uma ação específica, e processa-se em 3 etapas, a fase vascular, fase celular e fase de cicatrização (Dohan et al., 2006).

Este biomaterial tem um volume limitado que pode ser utilizado, uma vez que é obtido através do sangue autólogo e consequentemente com baixas quantidades produzidas (Choukroun, et al., 2006).

A utilização de fatores de crescimento juntamente com os enxertos ósseos, como as proteínas ósseas morfogénicas (BMP-2, BMP-7), fator de diferenciação de crescimento (GDF-5), hormona paratiroide (PTH) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) estimulam de forma local o aumento de osso durante o procedimento de preservação do rebordo alveolar (Castro et al., 2017b).

Castro, et al (2017a), através de um conjunto de vários artigos avaliou o desempenho do PRF isoladamente ou em combinação com diferentes tipos enxertos e consoante o tipo de procedimento cirúrgico. Nos defeitos intra-ósseos avaliou-se a utilização do PRF comparativamente ao endogain, nano-bone, enxerto ósseo autógeno, osso mineral de origem bovina, DFDBA e PRP. Os artigos analisados que foram

utilizados para meta-análise mostraram um aumento significativo de preenchimento por novo osso quando o PRF estava presente. No caso de defeitos de furca a combinação da cirurgia de retalho aberto com o PRF apresentou uma redução significativa da profundidade da bolsa e uma melhoria do nível de inserção. Na cirurgia plástica periodontal, os resultados diferiram consoante o tipo de procedimento. Quando comparado o procedimento cirúrgico periodontal isolado com a sua combinação com o PRF, mais uma vez o PRF mostrou-se vantajoso. Por outro lado, verificaram-se resultados similares entre a utilização do PRF ou de um enxerto de tecido conjuntivo.

No procedimento de elevação do seio maxilar, vários artigos que comparavam a utilização do PRF e de uma membrana de colagénio, foram avaliados e apresentaram resultados similares, contudo outros estudos avaliaram a combinação do PRF com um xenoenxerto. Nessa situação a percentagem de formação de novo osso foi superior, observando-se menor tempo de cicatrização, com resultados mais positivos quando este é combinado com outros enxertos. Na preservação do rebordo alveolar o PRF melhorou a preservação do rebordo diminuindo a reabsorção óssea quando comparada com a cicatrização natural, melhorando a cicatrização dos tecidos moles em redor e tornando o pós-operatório menos doloroso. Na terapia de implantes a utilização do PRF garantiu melhorias significativas a nível da estabilidade do implante, com tendência para aumentar continuamente. A sua utilização neste campo poderia promover a regeneração óssea natural. Boora et al. (2015) verificou que existia menos 50% de perda óssea inicial aquando da utilização do PRF, sendo também uma mais valia em situações de peri-implantite.

Os benefícios da utilização do PRF são claros e a sua fácil preparação, baixo custo e propriedades biológicas permitiram que este fosse uma opção fiável de tratamento. Para que a sua prática seja reprodutível é necessário um protocolo *standard* para o procedimento cirúrgico, sendo este fundamental para se obter o melhor resultado possível (Castro et al., 2017a, 2017b).

Na sequência da evolução dos concentrados sanguíneos surge o L-PRF, incorporado na segunda geração, que se caracteriza pela presença rica de leucócitos, juntamente com as plaquetas e a fibrina. Devido à estrutura tridimensional do PRF, este consegue conter um maior número de leucócitos, que posteriormente irão libertar citocinas e fatores de crescimento. Este biomaterial é utilizado atualmente em vários tipos de procedimentos cirúrgicos, cirurgia periodontal, enxertos em alvéolos (Fig.15),

regeneração óssea em implantologia, entre outros, sendo combinado com enxertos para potenciar as suas capacidades (Fig.14) (Ehrenfest et al., 2012).

Podemos considerar que a utilização do L-PRF é benéfica em três vertentes, na angiogénese devido à presença dos fatores de crescimento essenciais a este processo, fator de crescimento de fibroblastos (FGFb), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), no controlo imunológico e na cicatrização tecidular, devido à estimulação da proliferação de fibroblastos, queratócitos, pré-adipócitos, osteoblastos e células tronco. A sua libertação de fatores de crescimento é gradual, permitindo uma melhor regeneração tecidular. Assim no L-PRF, devido à maior inclusão de leucócitos na sua composição, verifica-se os efeitos da fibrina na cicatrização, interligados com efeitos dos leucócitos, potenciando-se mutuamente (Ehrenfest et al., 2012).

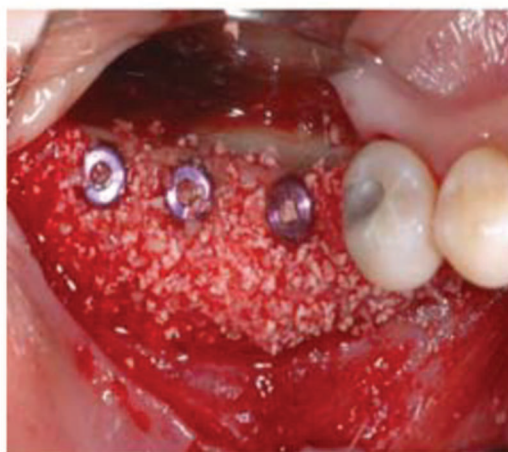


Figura 14 - Xenoenxerto juntamente com L – PRF (Adaptado de Simonpieri et al., 2012)



Figura 15 - Colocação do L - PRF no alvéolo após extração (Adaptado de Miron et al., 2017)

O A-PRF (Fig.16), plasma rico em plaquetas avançado, pertence tal como o L-PRF à segunda geração. As evidências sugerem que os leucócitos têm um papel importante na regeneração óssea, o que levou à introdução de um novo protocolo de centrifugação de onde resultou o A-PRF. Este novo protocolo tem como objetivo desenvolver um material a partir do L-PRF, que consiga reter a maior quantidade de leucócitos e monócitos possível. Estas células possuem recetores BMP, produzem BMP-2 e BMP-7 e VEGF. O protocolo de centrifugação do A-PRF (1500rpm, 14 min) é mais lento relativamente ao L-PRF, retendo mais leucócitos, fatores de crescimento e plaquetas. O A-PRF apresentou uma maior libertação de fatores de crescimento e maior número de proteínas quando comparado com o L-PRF (Kobayashi et al., 2016).

Tanto o L-PRF como o A-PRF (Tabela.5) surgiram no mercado com o objetivo de suplantar as limitações dos compostos PRP. Os elementos de segunda geração possuem uma rede tridimensional de fibrina, onde os leucócitos ficam retidos potenciando a sua ação osteogénica e antimicrobiana (Ehrenfest et al., 2018).

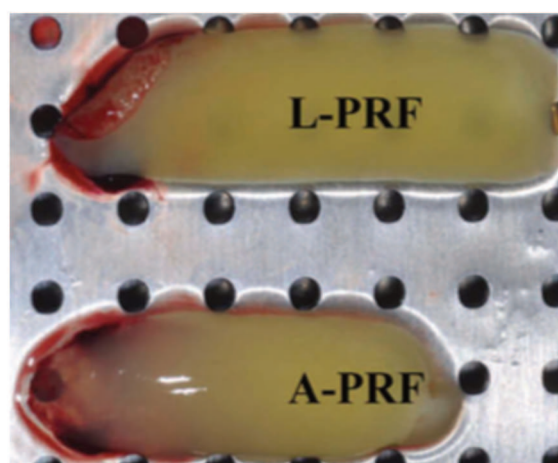


Figura 16 - Comparação entre a estrutura do L-PRF com o A-PRF (Adaptado de Dohan Ehrenfest et al., 2018)

Tabela 5 - Resumo dos vários tipos de PRF (Adaptado de Dohan Ehrenfest et al., 2018; Kobayashi et al., 2016)

TIPOS DE PRF	GERAÇÃO	PRESENÇA DE ANTICOAGULANTE	CARACTERÍSTICAS
PRP	1 ^a	SIM	Rico em Plaquetas
PRF	1 ^a	NÃO	Rico em fibrina
L-PRF	2 ^a	NÃO	Rico em fibrina e leucócitos
A-PRF	2 ^a	NÃO	Avançado: Maior número de leucócitos; Maior efeito de cicatrização, vascularização, angiogénese e regeneração

8. EXEMPLOS DE BIOMATERIAIS

8.1 β -TCP Cerasorb®

O β -TCP Cerasorb® (Curasan AG, Kleinostheim, Germany) é a fase pura do β -TCP e é usado no tratamento de defeitos ósseos, sendo um substituto sintético que não conduz a respostas adversas por parte do organismo, e apresentando-se sob a forma de bloco ou em particulado (Fig.17). O β -TCP Cerasorb® é um composto biomimético, possuindo uma porosidade que permite a intercomunicação celular, criando um ambiente ideal para a atividade celular, facilitando o processo de regeneração óssea. Foi observado que o β -TCP Cerasorb® é reabsorvido em simultâneo com a formação de novo tecido ósseo, apesar dessa substituição não ser equitativa, havendo menos osso formado do que biomaterial reabsorvido, sendo desse modo muitas vezes combinado com outros tipos de enxertos ósseos ou com o PRF para potenciar o resultado. O Cerasorb® pode ser utilizado

em diversos procedimentos clínicos, tendo também as suas limitações (Tabela.6). (Ayobian-Markazi, Fourootan, & Kharazifar, 2012; Harnack et al., 2009).



Figura 17 - β -TCP Cerasorb® em partículas e em bloco (Adaptado de Ning, 2016)

Tabela 6 - Indicações e limitações do Cerasorb® (Adaptado de Horch et al., 2006)

	INDICAÇÕES	LIMITAÇÕES
QUISTOS ODONTOGÉNICOS	Benigno; diâmetro > 1cm; Quisto com pelo menos 3 paredes ósseas;	Maligno; Ameloblastoma; Infecções recorrentes;
CIRURGIA RECONSTRUTIVA	Elevação do seio maxilar; Regeneração periodontal > 8mm; Defeito com pelo menos 3 paredes ósseas; Pequenos defeitos < 2cm;	Infecções prévias do seio maxilar; Defeitos ósseos > 2 cm; Periodontite; Periodontite de evolução rápida;
OUTRAS INDICAÇÕES	Defeitos ósseos após ressecção do ápex radicular; Defeitos ósseos após ressecção de tumores benignos do maxilar;	Fístulas;

8.2 Geistlich Bio-Oss®

O Bio-Oss® é um enxerto heterógeno de substituição óssea com uma excelente biofuncionalidade sendo parte integrante no processo natural de remodelação óssea (Fig.20), possuindo uma estrutura muito semelhante ao osso humano, quer a nível estrutural quer a nível químico. Este material induz uma resposta muito positiva a nível da vascularização e formação de novo tecido ósseo, e a sua lenta reabsorção confere estabilidade ao enxerto ósseo, com o qual é muitas vezes combinado (Fig.18). O Bio-Oss® (Fig.19) é constituído por um sistema de poros interligados. Os microporos asseguram uma eficiente passagem de fluídos, enquanto que os macroporos permitem a migração celular. Estes poros e a morfologia da superfície favorecem o crescimento de osteoblastos, onde a estrutura porosa serve de base para o crescimento de vasos sanguíneos. O Bio-Oss® e o novo osso formam uma estrutura estável com um excelente prognóstico clínico a longo prazo (Berglundh & Lindhe, 1997; Merino et al., 2017; Shamsoddin, Houshmand, & Golabgiran, 2019).

O Bio-Oss® apresenta um modelo com grânulos de maiores dimensões (1 – 2mm) e um modelo com menores dimensões (0,25 – 1mm). O modelo de menores dimensões permite uma boa adaptação aos defeitos menores e permite dar contorno aos enxertos ósseos. Os de maiores dimensões são utilizados em diversos procedimentos clínicos como defeitos peri-implantares, alvéolos após a extração, crescimento ósseo vertical, crescimento ósseo horizontal e cirurgia de elevação do seio maxilar (Berglundh & Lindhe, 1997; Merino et al., 2017; Shamsoddin, Houshmand, & Golabgiran, 2019).



Figura 18 - Bio-Oss® preenchendo um defeito (Adaptado de Shamsoddin et al., 2019)

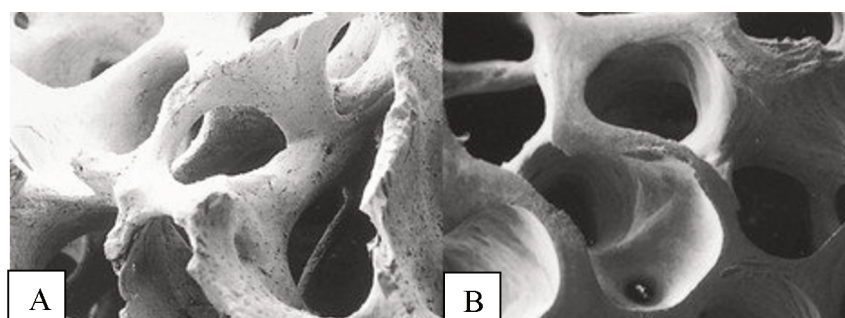


Figura 19 - Estrutura do osso humano com uma ampliação de 50x (A). Estrutura do Bio-Oss® muito semelhante ao osso com uma ampliação de 50x (B) (Adaptado de Shamsoddin et al., 2019)



Figura 20 - Representação da superfície de transição entre o Bio-Oss® e o novo osso formado (Adaptado de Berglundh & Lindhe, 1997)

8.3 OrthoGen®

O OrthoGen® é um enxerto ósseo de origem bovina, que surgiu como uma alternativa aos enxertos autógenos e alógenos nos processos regenerativos. Apresenta-se em bloco, adequado a defeitos ósseos mais extensos e em forma de particulado, mais utilizado em pequenos defeitos, elevação do seio maxilar e regeneração periodontal. É de fácil manuseamento e pode ser adaptado e modelado ao defeito em concreto. O enxerto pode ainda ser estabilizado com parafusos de osteossíntese e recoberto com uma membrana reabsorvível de forma a otimizar o resultado (Fig.21 e Fig.22). A sua estrutura porosa facilita a deposição de células osteogénicas e ainda permite uma rápida vascularização, fatores essenciais ao processo regenerativo (Bohner, Mukai, Mukai, Tortamano, & Sesma, 2016).



Figura 21 - Enxerto OrthoGen® fixado com parafusos de osteossíntese (Adaptado de Bohner et al., 2016)

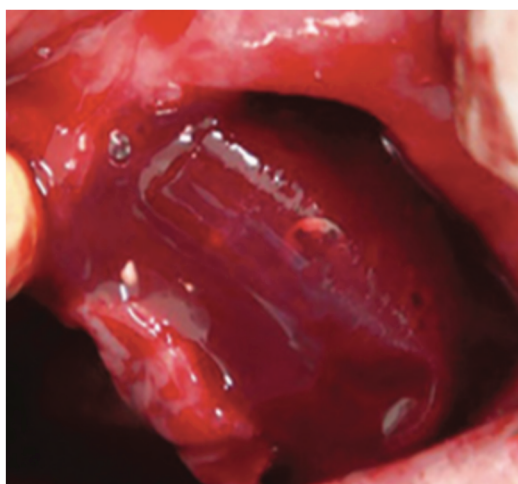


Figura 22 - Enxerto OrthoGen® recoberto com uma membrana reabsorvível (Adaptada de Bohner et al., 2016)

8.4 Geistlich Bio-Oss® Collagen

O Bio-Oss® Collagen é um biomaterial constituído por osso mineral de origem bovina combinado com 10% de colagénio suíno, utilizado para minimizar a reabsorção óssea e para permitir a formação de novo osso. Sendo de fácil moldagem e manuseamento devido à presença do colagénio suíno, é utilizado em diversas situações clínicas, como na preservação ou aumento do rebordo alveolar, preenchimento após exodontia (Fig.23), preenchimento após a colocação de implantes, elevação do seio maxilar, defeitos ósseos

de menores dimensões e regeneração periodontal, melhorando a inserção clínica e reduzindo a profundidade das bolsas. O Bio-Oss® Collagen é incorporado no processo de regeneração (Fig.24) facilitando a formação de novo osso. A sua estrutura funciona como *scaffold* para formação de novo osso, preservando o volume a longo prazo e sendo de lenta reabsorção (Alkan, Parlar, Yildirim, & Sengüven, 2013; Araújo & Lindhe, 2009).



Figura 23 – Bio-Oss® Collagen colocado no alvéolo após extração (Adaptado de Araújo & Lindhe, 2009)

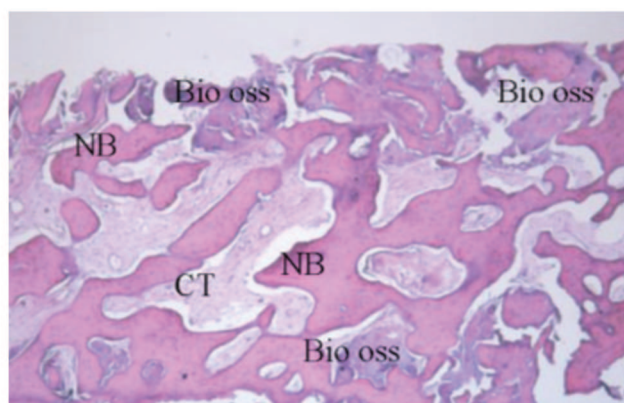


Figura 24 – Bio-Oss® Collagen incorporado na nova formação óssea (Adaptado de Alkan et al., 2013)

8.5 PepGen P-15®

O PepGen P-15 é um composto sintético poroso de hidroxiapatite que é constituído por uma matriz óssea inorgânica de origem bovina (ABM) acoplada a um péptido sintético de ligação celular. O ABM mimetiza a porção inorgânica do osso autógeno enquanto que o P-15 mimetiza o componente orgânico uma vez que apresenta uma estrutura e propriedades semelhantes ao colagénio tipo I. O PepGen P-15 apresenta 200 nanogramas de P-15 por 1 grama de hidroxiapatite. É um material com diversas aplicações clínicas (Fig.25 e Fig.26) promovendo a fixação celular, principalmente de fibroblastos e osteoblastos devido à presença do péptido P-15 e direcionando o processo de regeneração óssea. É de fácil manuseamento e apresenta-se em particulado desde 250 microns até 420 microns (Emam, Behiri, El-Alaily, & Sharawy, 2015; Neiva et al., 2008).

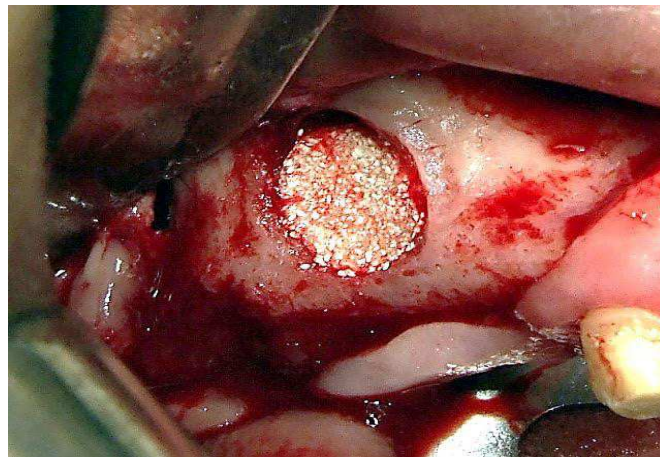


Figura 25 – Elevação do seio maxilar utilizando PepGen P-15 (Adaptado de Emam et al., 2015)



Figura 26 – Colocação de PepGen P-15 no alvéolo após extração (Adaptado de Neiva et al., 2008)

8.6 Bioglass 45S5®

O Bioglass 45S5® possui a capacidade de se ligar ao osso vivo e estimular a osteogênese através da libertação de íons biologicamente ativos. É utilizado com o objetivo de reparar defeitos ósseos e ao longo dos anos foi adquirindo outras aplicações como a reparação de tecidos moles e libertação de medicamentos. É muitas vezes utilizado após a colocação de implantes para manter a crista óssea, antes do ajuste da prótese e em pacientes com doença periodontal, para potenciar a sua regeneração. O Bioglass 45S5® representa o primeiro exemplo de biomaterial pertencente à terceira geração, graças ao seu papel biológico de libertação de íons, que vão reagir com os fluidos corporais. É um biomaterial reabsorvível, de acesso ilimitado, que estimula o desenvolvimento de novo osso em seu redor não causando reações de rejeição por parte do organismo (Baino, Hamzehlou, & Kargozar, 2018; Chen, Thompson, & Boccaccini, 2006).

O Bioglass 45S5® quando reage com os fluidos corporais induz a dissolução do biovidro e a consequente libertação de íons. Estes íons vão ter um efeito antimicrobiano e um efeito estimulador celular, funcionando como um *scaffold* para o desenvolvimento celular (Fig.27). Este biomaterial contém cálcio que quando é libertado nos fluidos corporais reage com o fósforo presente na corrente sanguínea formando hidroxiapatite, componente inorgânico do osso. Assim não só é capaz de formar uma camada semelhante à hidroxiapatite, promovendo uma ligação estável ao osso, ou seja, propriedade osteocondutiva, como possui também propriedade osteoindutiva, sendo capaz de estimular as células ósseas no intuito da regeneração (Baino et al., 2018).

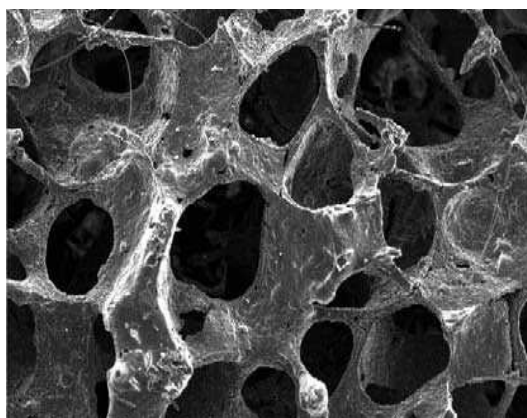


Figura 27 - Microestrutura dos poros do Bioglass 45S5® (Adaptado de Chen et al., 2006)

8.7 BoneCeramic Straumann®

O BoneCeramic® (BC) é um substituto ósseo 100% sintético que possui uma morfologia capaz de estimular a formação de novo tecido ósseo. Apresenta 60% de hidroxiapatite e 40% de β -TCP, 100% cristalino e com uma porosidade de 90%, que permite a vascularização e intercomunicação entre os poros. O β -TCP é totalmente reabsorvido dando lugar ao novo osso, enquanto que a HA funciona como suporte ao β -TCP. Devido à sua lenta reabsorção verifica-se uma manutenção do volume e uma estabilidade do enxerto (Fig.28). Vários estudos comprovaram que BC é um enxerto ósseo com propriedades osteocondutoras e eficaz na regeneração óssea (Fabris et al., 2018; Frenken et al., 2010).



Figura 28 - BoneCeramic® colocado no defeito ósseo (Adaptado de Frenken et al., 2010)

8.8 Geistlich Bio-Gide®

O Geistlich Bio-Gide® é uma membrana de colagénio de dupla camada de origem suína que se assemelha ao colagénio humano. A bicamada natural possui uma estrutura que promove a regeneração óssea e assegura a integração dos tecidos (Fig.29). Esta membrana é uma ótima proteção para a regeneração óssea, possuindo uma camada lisa e outra rugosa de poros que permite a intercomunicação. A camada lisa orientada para o tecido mole favorece o crescimento de fibroblastos, e previne o crescimento de tecido mole perto do novo osso. A camada rugosa orientada para o osso funciona como suporte para o crescimento dos osteoblastos. A estrutura natural do colagénio permite uma rápida e homogênea vascularização, uma boa integração e estabilização do tecido. Sendo uma

membrana reabsorvível não necessita de uma segunda cirurgia (Camelo et al., 1998; Palachur et al., 2014).



Figura 29 - Geistlich Bio-Gide® colocado sobre o defeito e sobre o biomaterial (Adaptado de Palachur et al., 2014)

8.9 GenDerm®

A GenDerm® é uma membrana biológica de origem bovina reabsorvível, que tem duas apresentações possíveis, pequena (20 x 20 mm) e média (30 x 30 mm). É uma membrana com aplicabilidade em todos os procedimentos onde se verifique enxertia de osso, funcionando como barreira osteoprotetora (Fig.30). É de fácil manuseamento e elevada flexibilidade, permitindo os ajustes necessários após a sua hidratação. Dentro das vantagens associadas à sua utilização, o facto de ser reabsorvível evita uma segunda cirurgia, sendo permeável permite a troca de nutrientes, impede a proliferação de tecido mole junto ao novo tecido ósseo e estabiliza os tecidos (Costa et al., 2016; Aldazábal-Martínez, Refulio-Zelada, & Huamaní-Mamani, 2013).



Figura 30 - Colocação de enxerto e da membrana GenDerm® (Adaptado de Aldazábal-Martínez et al., 2013)

III - CONCLUSÃO

Cada vez mais são necessárias técnicas regenerativas a nível da engenharia tecidual de forma a estimular o organismo a regenerar-se em vez de apenas substituir o tecido perdido. O setor dos biomateriais evoluiu não só em número, como no próprio desenvolvimento dos materiais, facto com grande relevância no prognóstico, tratamento e qualidade de vida dos pacientes.

Diversos são os biomateriais disponíveis para a regeneração óssea, sendo a literatura muito extensa e descritiva na demonstração das suas propriedades, benefícios e limitações. Novas tecnologias adaptáveis e moldáveis a cada caso, com caracterização específica, têm surgido e apresentado um papel de extrema relevância no processo regenerativo.

O enxerto autógeno é o enxerto *gold standard*, com melhor prognóstico e melhor aceitação por parte do organismo, sendo considerado o enxerto ideal. Os aloenxertos, por sua vez, proporcionam resultados clínicos satisfatórios, similares ao autoenxerto, com a vantagem de não necessitar de uma segunda zona cirúrgica e com menor tempo de recuperação, razão pela qual se opta por outros enxertos ou biomateriais em detrimento do enxerto autógeno.

Nenhum biomaterial, atualmente, consegue conter todas as características consideradas como ideais, ser osteogénico, osteoindutor, osteocondutor, não induzir respostas imunológicas, ser seguro biologicamente, baixa morbilidade, de acesso ilimitado e de custo razoável.

A combinação de diferentes biomateriais potencia a sua própria atuação, sendo muitas vezes também combinados com membranas, quer biológicas e reabsorvíveis, quer não reabsorvíveis. Esta combinação confere ao enxerto barreira e suporte obtendo-se melhores resultados.

A estabilização do enxerto e a redução do risco de exposição no pós-operatório são fatores essenciais no prognóstico da regeneração.

Os biomateriais podem ainda ser combinados com células e fatores de crescimento. O enxerto fornece o suporte, funcionando como *scaffold* para a deposição celular, direcionado pelos fatores de crescimento, onde se verifica posterior formação de nova matriz óssea. Um bom controle destes elementos permite um melhor pós-operatório e uma redução do trauma cirúrgico.

A utilização do PRP, PRF, L-PRF e A-PRF potencia a regeneração óssea e tecidual, e ainda apresenta benefícios ao nível da exposição pós-operatória das membranas e dos enxertos, verificando-se uma diminuição dos mesmos.

Cabe ao médico dentista avaliar os critérios do procedimento cirúrgico que vai realizar, avaliar e personalizar a escolha do biomaterial, técnica e membrana a utilizar, de forma a executar um tratamento adequado com o intuito de atingir o melhor prognóstico possível.

Apesar do grande desenvolvimento da área dos biomateriais para a regeneração óssea, é ainda uma área com necessidade de estudo e investigação com muitas ideias inovadoras por explorar.

IV – BIBLIOGRAFIA

- Aktas, A., Ozer, T., Sen, M., Turk, M., & Karabulut, E. (2018). Comparison of the mechanical properties of platelet-rich fibrin and ankaferd blood stopper-loaded platelet-rich fibrin. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 21(9), 1087–1092. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_370_17
- Aldazábal-Martínez, C., Refulio-Zelada, Z., & Huamaní-Mamani, J. O. (2013). Regeneración ósea guiada para implantes dentales posexodoncia TT - Guided bone regeneration for immediate single-tooth implants following tooth extraction. *Kiru*, 10(1), 55–62. Retrieved from http://www.usmp.edu.pe/odonto/servicio/2013/Kiruv.10.1/Kiruv.10.1_Art.9.pdf
- Alkan, E. A., Parlar, A., Yildirim, B., & Sengüven, B. (2013). Histological comparison of healing following tooth extraction with ridge preservation using enamel matrix derivatives versus Bio-Oss Collagen: A pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(12), 1522–1528. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.06.002>
- Anderson, J. M. (1993). Chapter 4 Mechanisms of inflammation and infection with implanted devices. *Cardiovascular Pathology*, 2(3), 33–41. [https://doi.org/10.1016/1054-8807\(93\)90045-4](https://doi.org/10.1016/1054-8807(93)90045-4)
- Araújo, R. P. C. de, Oliveira, T. F. L. de, De Almeida Junior, E. C., Barreto, I. C., & Souza, D. O. (2018). Aplicações de enxertos de bancos de ossos em Odontologia. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 9(1), 45. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v9i1.4731>
- Araújo, M. G., & Lindhe, J. (2009). Ridge preservation with the use of Bio-Oss® collagen: A 6-month study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*, 20(5), 433–440. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01705.x>

- Ayobian-Markazi, N., Fouroutan, T., & Kharazifar, M. (2012). Comparison of cell viability and morphology of a human osteoblast-like cell line (SaOS-2) seeded on various bone substitute materials: An in vitro study. *Dental Research Journal*, 9(1), 86. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.92959>
- Baino, F., Hamzehlou, S., & Kargozar, S. (2018). Bioactive glasses: Where are we and where are we going? *Journal of Functional Biomaterials*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/jfb9010025>
- Bayne, S. C. (2005). Dental biomaterials: where are we and where are we going? *Journal of Dental Education*, 69(5), 571–585. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897337>
- Berglundh, T., & Lindhe, J. (1997). Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758962>
- Bohner, L. L., Mukai, E., Mukai, S., Tortamano, P., & Sesma, N. (2016). Bone defect rehabilitation using lyophilized bone preshaped on a stereolithographic model. *Contemporary Clinical Dentistry*, 7(3), 398. <https://doi.org/10.4103/0976-237x.188578>
- Bucchi, C., Borie, E., Arias, A., Dias, F. J., & Fuentes, R. (2017). Radiopacity of alloplastic bone grafts measured with cone beam computed tomography: An analysis in rabbit calvaria. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(1), 61–66. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2016.1482>
- Camelo, M., Nevins, M. L., Schenk, R. K., Simion, M., Rasperini, G., Lynch, S. E., & Nevins, M. (1998). Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 18(4), 321–331.

- Castro, A. B., Meschi, N., Temmerman, A., Pinto, N., Lambrechts, P., Teughels, W., & Quirynen, M. (2017a). Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(1), 67–82. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12643>
- Castro, A. B., Meschi, N., Temmerman, A., Pinto, N., Lambrechts, P., Teughels, W., & Quirynen, M. (2017b). Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(2), 225–234. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12658>
- Chen, Q. Z., Thompson, I. D., & Boccaccini, A. R. (2006). 45S5 Bioglass®-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27(11), 2414–2425. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.11.025>
- Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M. O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., ... Dohan, D. M. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3), 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>
- Choukroun, J., Dohan, S. L., Girard, M.-O., Dohan, D. M., Dohan, A. J. J., Simonpieri, A., ... Diss, A. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), 299–303. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.012>
- Costa, N. M. F., Yassuda, D. H., Sader, M. S., Fernandes, G. V. O., Soares, G. D. A., & Granjeiro, J. M. (2016). Osteogenic effect of tricalcium phosphate substituted by magnesium associated with Genderm® membrane in rat calvarial defect model. *Materials Science and Engineering C*, 61, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.12.003>

- Cucchi, A., Vignudelli, E., Napolitano, A., Marchetti, C., & Corinaldesi, G. (2017). Evaluation of complication rates and vertical bone gain after guided bone regeneration with non-resorbable membranes versus titanium meshes and resorbable membranes. A randomized clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 19(5), 821–832. <https://doi.org/10.1111/cid.12520>
- Diker, N., Gulsever, S., Koroglu, T., Yilmaz Akcay, E., & Oguz, Y. (2018). Effects of hyaluronic acid and hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate in combination on bone regeneration of a critical-size defect in an experimental model. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(4), 1087–1093. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004338>
- Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3). <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Pinto, N. R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M. Del, Kang, B. S., ... Quirynen, M. (2018). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, 29(2), 171–184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>
- Emam, H. A., Behiri, G., El-Alaily, M., & Sharawy, M. (2015). The efficacy of a tissue-engineered xenograft in conjunction with sodium hyaluronate carrier in maxillary sinus augmentation: A clinical study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(10), 1287–1294. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.04.011>

- Fabris, A. L. Da S., Faverani, L. P., Gomes-Ferreira, P. H. S., Polo, T. O. B., Santiago-Júnior, J. F., & Okamoto, R. (2018). Bone repair access of BoneCeramic™ in 5-mm defects: study on rat calvaria. *Journal of Applied Oral Science*, 26(0), 1–12. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0531>
- Fernandes, M. H. R. (1998). 1. *Acta Médica Portuguesa*, (11), 41–52.
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. da S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, 2015, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
- Florjanski, W., Orzeszek, S., Olchowy, A., Grychowska, N., Wieckiewicz, W., Smardz, J., & Wieckiewicz, M. (2019). *Polymers*, 11(782), 11. <https://doi.org/10.3390/polym11050782>
- Frenken, J. W. F. H., Bouwman, W. F., Bravenboer, N., Zijdeveld, S. A., Schulten, E. A. J. M., & Ten Bruggenkate, C. M. (2010). The use of Straumann® Bone Ceramic in a maxillary sinus floor elevation procedure: A clinical, radiological, histological and histomorphometric evaluation with a 6-month healing period. *Clinical Oral Implants Research*, 21(2), 201–208. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01821.x>
- Harnack, L., Boedeker, R. H., Kurtulus, I., Boehm, S., Gonzales, J., & Meyle, J. (2009). Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery - A prospective randomised double blind clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 13(2), 179–187. <https://doi.org/10.1007/s00784-008-0223-7>
- Horch, H. H., Sader, R., Pautke, C., Neff, A., Deppe, H., & Kolk, A. (2006). Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(8), 708–713.

<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.03.017>

Kahn, A. J., & Partridge, N. C. (1987). New concepts in bone remodeling: An expanding role for the osteoblast. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 8(5), 258–264. [https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(87\)80044-3](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(87)80044-3)

Kobayashi, E., Flückiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B., & Miron, R. J. (2016). Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations*, 20(9), 2353–2360. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1>

M. Dohan Ehrenfest, D., Sammartino, G., Del Corso, M., Jimbo, R., Bielecki, T., Barbe, G., & Inchingolo, F. (2012). Do the Fibrin Architecture and Leukocyte Content Influence the Growth Factor Release of Platelet Concentrates? An Evidence-based Answer Comparing a Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) Gel and a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF). *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(7), 1145–1152. <https://doi.org/10.2174/138920112800624382>

Merino, L., Gouvea, L., Silveira, R., Pereira, T., Paula, A., Programa, D. S., & Ciências, D. P. (2017). Substitutos Ósseos Alógenos E Xenógenos Comparados Ao Enxerto Autógeno: Reações Biológicas. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 20(1), 94–105. Retrieved from <http://www.revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/478>

Miguel Junior, H., Beltrão, C. F., Furlani, J. C., Kassardjian, F., Mugayar, L. R., & Genovese, W. J. (2016). Enxerto ósseo em bloco autógeno na maxila: relato de caso clínico.ipt. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent*, 70(2), 198–203.

Miron, R. J., Zucchelli, G., Pikos, M. A., Salama, M., Lee, S., Guillemette, V., ... Choukroun, J. (2017). Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 21(6), 1913–1927. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2133-z>

- Navarro, M., Michiardi, A., Castaño, O., & Planell, J. A. (2008). Biomaterials in orthopaedics. *Journal of the Royal Society Interface*, 5(27), 1137–1158. <https://doi.org/10.1098/rsif.2008.0151>
- Neiva, R. F., Tsao, Y.P., Eber, R., Shotwell, J., Billy, E., & Wang, H.-L. (2008). Effects of a Putty-Form Hydroxyapatite Matrix Combined With the Synthetic Cell-Binding Peptide P-15 on Alveolar Ridge Preservation. *Journal of Periodontology*, 79(2), 291–299. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070038>
- Ning, C. (2016). Biomaterials for bone tissue engineering. *Biomechanics and Biomaterials in Orthopedics, Second Edition*, 11(5), 35–57. https://doi.org/10.1007/978-1-84882-664-9_4
- Oliveira, L. S. de A. F., Oliveira, C. S., Machado, A. P. L., & Rosa, F. P. (2018). Biomateriais com aplicação na regeneração óssea – método de análise e perspectivas futuras. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 9(1), 37. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v9i1.4730>
- Palachur, D., Prabhakara Rao, K. V., Murthy, K. R. V., Kishore, D. T., Reddy, M. N., & Bhupathi, A. (2014). A comparative evaluation of bovine-derived xenograft (Bio-Oss Collagen) and type I collagen membrane (Bio-Gide) with bovine-derived xenograft (Bio-Oss Collagen) and fibrin fibronectin sealing system (TISSEEL) in the treatment of intrabony defects: A clinico-radiographic study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(3), 336. <https://doi.org/10.4103/0972-124x.134572>
- Parfitt, A. M. (1979). Parfitt_1979_Quantum Concept of Bone Remodeling and Turnover Implications for the.pdf, 5, 1–5.
- Pereira, I. C. da S., Galdino, A. de S., Palitó, A. P. P. G., Santos, T. L. dos, Barros, F., & Sobreira, T. (2011). V11N3. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 11(3), 69–76.

- Pinto, J. G. S., Ciprandi, M. T. O., Aguiar, R. C., Lima, P. V. P., Hernandez, P. A. G., & Junior, A. N. S. (2007). Enxerto autógeno x biomateriais no tratamento de fraturas e deformidades faciais – uma revisão de conceitos atuais. *Revista Da Faculdade de Odontologia*, 12(3), 79–84. <https://doi.org/10.5335/RFO.V12I3.1053>
- Pires, A. L. R., Bierhalz, A. C. K., & Moraes, A. M. (2015). Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado, 38(7), 957–971.
- Potter, J. K., Malmquist, M., & Ellis, E. (2012). Biomaterials for Reconstruction of the Internal Orbit. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 24(4), 609–627. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2012.07.002>
- Precheur, H. V. (2007). Bone Graft Materials. *Dental Clinics of North America*, 51(3), 729–746. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.03.004>
- Prince, G. A. E., Yang, X., Fu, J., Pan, Z., Zhuang, C., Ke, X., ... Gou, Z. (2019). Yolk-porous shell biphasic bioceramic granules enhancing bone regeneration and repair beyond homogenous hybrid. *Materials Science and Engineering C*, 100, 433–444. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.026>
- Seol, Y.-J., Park, J. Y., Jung, J. W., Jang, J., Girdhari, R., Kim, S. W., & Cho, D.-W. (2014). Improvement of Bone Regeneration Capability of Ceramic Scaffolds by Accelerated Release of Their Calcium Ions. *Tissue Engineering Part A*, 20(21–22), 2840–2849. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0726>
- Serafim M. Oliveira, Dindo Q. Mijares, Gloria Turner, I. F. A., & Mário A. Barbosa, C. C. T. (2009). oliveira2009.pdf, 15(3), 635–647.
- Shamsoddin, E., Houshmand, B., & Golabgiran, M. (2019). Biomaterial selection for bone augmentation in implant dentistry: A systematic review. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 10(2), 46–50.

<https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR>

Simonpieri, A., Del Corso, M., Sammartino, G., & Dohan Ehrenfest, D. M. (2009). The relevance of choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: Implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dentistry*, 18(3), 220–229. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e31819b5e3f>

Simonpieri, A., Del Corso, M., Vervelle, A., Jimbo, R., Inchingolo, F., Sammartino, G., & M. Dohan Ehrenfest, D. (2012). Current Knowledge and Perspectives for the Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF) in Oral and Maxillofacial Surgery Part 2: Bone Graft, Implant and Reconstructive Surgery. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(7), 1231–1256. <https://doi.org/10.2174/138920112800624472>

Suter, V. G. A., Heinzmann, A.-E., Grossen, J., Sculean, A., & Bornstein, M. M. (2014). Does the maxillary midline diastema close after frenectomy? *Quintessence International* 45(1), 57–66. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a30772>

Tabata, Y. (2009). Biomaterial technology for tissue engineering applications. *Journal of the Royal Society Interface*, 6(3). <https://doi.org/10.1098/rsif.2008.0448.focus>

Tanik, A., Güler Doğru, A., Akpolat, V., Acun Kaya, F., Saribaş, E., Gül, M., ... Deveci, E. (2018). Investigation of the effect of combined use of alloplastic-based tricalcium phosphate bone graft and antihemorrhagic plant extract (Abs) on bone regeneration in surgically induced bone defects in nondiabetic rats: An experimental animal study. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 48(6), 1302–1314. <https://doi.org/10.3906/sag-1803-201>

Toffler, M., Nicholas Toscano, B., Dan Holtzclaw, B., Del Corso, M., & David Dohan Ehrenfest, B. (2009). JIACD Continuing Education. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*, 1(6), 21–32. Retrieved from <https://blueskybio.com/caffeine/uploads/files/docs/JIACD PRF 2009.pdf>

Vallet-Regí, M., & Salinas, A. J. (2018). Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration. *Handbook of Sol-Gel Science and Technology: Processing, Characterization and Applications*, 6(8), 3597–3618. https://doi.org/10.1007/978-3-319-32101-1_152

Ziats, N. P., Miller, K. M., & Anderson, J. M. (1988). Cells With Biomaterials. *Biomaterials*, 9.